

УДК 547.26'118

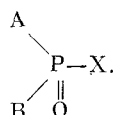
ХИМИЯ

Е. С. ШЕНЕЛЕВА, М. С. БОРОДАЧ, П. И. САНИН, А. П. ГЕЛЬФЕР,
Ю. С. КАГАН, О. Ц. КИМ, М. Л. ТАРАХОВСКИЙ,
Я. Г. ТИМОШЕНКО, И. Л. ФЕРФИЛЬФАЙН.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИХЛОРМЕТИЛЬНУЮ ГРУППУ. ПРЕПАРАТ ХЛОФОСФОЛ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 11 VIII 1971)

Известно, что физиологически активными фосфорорганическими соединениями — ингибиторами холинэстераз являются соединения пентавалентного фосфора общей формулы:



Здесь А и В — обрамляющие алкоксильные, алкильные, арильные и другие группы; X — остаток слабой кислоты. Соответственно связь X с фосфором имеет ангидридный характер, а само вещество — свойства фосфорилирующего агента. В качестве группы X использовались остатки фтористоводородной и синильной кислот, фенолов, меркаптанов различного строения и др.

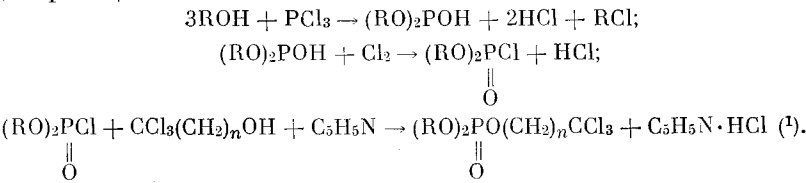
Таблица 1

Характеристика эфиров трихлоралкилфосфорных кислот

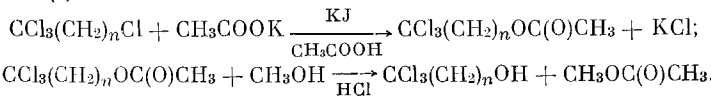
№№ п.п.	Формула	Т. кип., °C (мм рт. ст.)	ρ_{20}	n_D^{20}	$M_R D$	C, %	H, %	P, %
1	$\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	119—119,5 (4)	1,3473	1,4490	$\frac{56,87}{57,31}$	$\frac{25,76}{25,22}$	$\frac{4,39}{4,20}$	$\frac{10,32}{10,85}$
2	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	141—141,5 (1)	1,2685	1,4580	$\frac{70,48}{70,35}$	$\frac{33,10}{32,97}$	$\frac{5,79}{5,49}$	$\frac{9,20}{9,40}$
3	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_6\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	171—172 (2)	1,2162	1,4560	$\frac{79,47}{79,58}$	$\frac{37,48}{37,13}$	$\frac{6,29}{6,18}$	$\frac{8,46}{8,72}$
4	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_8\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	191—192 (1)	1,1718	1,4570	$\frac{89,10}{88,82}$	$\frac{40,94}{40,67}$	$\frac{6,80}{6,77}$	$\frac{8,20}{8,09}$
5	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$	141—142 (3)	1,3512	1,4630	$\frac{61,07}{61,12}$	$\frac{28,30}{28,05}$	$\frac{4,95}{4,70}$	$\frac{10,32}{10,70}$
6	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_1\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_3\text{H}_7)_2$	155—155,5 (2)	1,1972	1,4525	$\frac{80,20}{79,58}$	$\frac{37,42}{37,13}$	$\frac{6,22}{6,18}$	$\frac{8,28}{8,72}$
7	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_1\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_7)_2$ — <i>изо</i>	142—143 (3)	1,2032	1,4520	$\frac{80,45}{79,58}$	$\frac{37,44}{37,13}$	$\frac{6,37}{6,18}$	$\frac{8,36}{8,72}$
8	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_1\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_4\text{H}_9)_2$	197—195,5 (2)	1,1637	1,4550	$\frac{89,39}{88,82}$	$\frac{40,69}{40,67}$	$\frac{6,78}{6,77}$	$\frac{8,06}{8,09}$
9	$\text{CCl}_3(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_4\text{H}_9)_2$ — <i>изо</i>	181—182 (1)	1,1490	1,4500	$\frac{89,70}{88,82}$	$\frac{40,83}{40,67}$	$\frac{6,84}{6,77}$	$\frac{8,56}{8,09}$
10	$\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_4\text{H}_9)_2$	126—127 (2)	1,2097	1,4480	$\frac{75,48}{74,98}$	$\frac{35,32}{35,14}$	$\frac{5,92}{5,85}$	$\frac{9,16}{9,08}$
11	$\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_9)_2$ — <i>изо</i>	149—150 (5)	1,1885	1,4450	$\frac{74,77}{74,98}$	$\frac{35,41}{35,14}$	$\frac{5,97}{5,85}$	$\frac{9,43}{9,08}$

Примечание. Для элементного анализа: числа над чертой — найдено, под чертой — вычислено.

В настоящей работе в качестве X были применены трихлоралкокси группы, так как известно, что соответствующие спирты, содержащие трихлорметильную группу, обладают заметной кислотностью. Был синтезирован и исследован ряд эфиров трихлоралкилфосфорных кислот. Их характеристика приведена в табл. 1. Синтезированные эфиры представляют собой бесцветные легкоподвижные жидкости со слабым ароматичным запахом, хорошо растворимые в органических растворителях, минеральных и растительных маслах, плохо в воде. Схема синтеза включает следующие реакции:



Трихлоралкиловые спирты были получены из соответствующих тетра-хлоралканов (2)



В табл. 2 представлены результаты исследования физиологических и биохимических свойств синтезированных препаратов. Токсичность изучалась при внутрибрюшинном введении с эмульгатором ОП-7 в опытах на белых мышах. ЛД₅₀ вычислялась по методу Litchfield — Wilcoxon (модификация М. Л. Беленького) (3). Антихолинэстеразная активность исследовалась по методу Хестрина. В качестве источника холинэстеразы ис-

Т а б л и ц а 2

Токсичность и антихолинэстеразная активность
эфиров общей формулы

$$\begin{array}{c} \text{RO} \\ \diagdown \\ \text{P} - \text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CCl}_3 \\ \diagup \\ \text{RO} \quad \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

№№ п. п.	R	n	ЛД ₅₀ для мышей при внутрибрюшн. введении, мг/кг	Константа скорости ингибирования k ₁₅ , л/моль·мин
1	C ₂ H ₅	1	37	3,3·10 ⁴
2	C ₂ H ₅	4	67	7,3·10 ⁵
3	C ₂ H ₅	6	771	2,6·10 ³
4	C ₂ H ₅	8	249	1,5·10 ³
5	CH ₃	4	775	2,1·10 ⁷
6	C ₃ H ₇	4	284	1,4·10 ⁴
7	C ₃ H ₇ -изо	4	249	1,4·10 ⁷
8	C ₄ H ₉	4	1138	0,7·10 ²
9	C ₄ H ₉ -изо	4	709,5	2,2·10 ⁵
10	C ₄ H ₉	1	1630	0,1·10 ²
11	C ₄ H ₉ -изо	1	904	0,6·10 ²

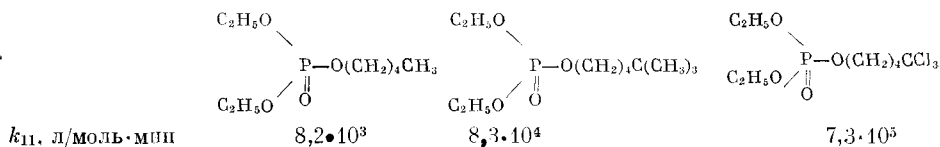
пользовалась нормальная лошадиная сыворотка, время инкубации препарата с ферментом 30 мин. (4).

Из данных табл. 2 видно, что в общем все изученные вещества малотоксичны; наиболее токсичными оказались вещества №№ 1 и 2, что же касается остальных, то их ЛД₅₀ колеблется от 250 до 1600 мг/кг.

Способность веществ тормозить активность холинэстеразы зависит от количества метиленовых групп, находящихся между трихлорметильной

группой и атомом фосфора, и от алкоксильных групп. Наибольшей скоростью ингибирования из препаратов №№ 1, 2, 3, 4 обладает № 2, у которого число метиленовых групп равно 4. Замена этоксиальных групп на метоксиальные в данном ряду привела к существенному повышению скорости ингибирования. Увеличение алкоксильной группы до бутильной приводит к уменьшению активности (^{5, 9}). Соединения с алкоксислами изо-строения (^{7, 9}) оказались активнее изомеров с нормальными алкильными группами. Полученные нами результаты вполне согласуются с данными многих авторов, которые изучали фосфорорганические соединения близкого строения. Очевидно, трихлорметильная группа имитирует третично бутильную группу в гидрофобной сорбции (⁵).

Ниже сопоставлены константы скорости ингибирования холинэстеразы тремя эфирами диэтилфосфорной кислоты. Первый — нормальный пентильный эфир, второй — содержащий вместо концевой метильной группы третичнобутильную группу и третий — трихлорметильную группу. Первые два эфира получены и исследованы в (⁶).



Как видно, замена концевой группы на третичнобутильную повышает константу скорости ингибирования на порядок, введение же трихлорметильной группы вместо метильной повышает ее почти на два порядка. Видимо, трихлорметильная группа проявляет наибольшую склонность к гидрофобной сорбции на обширном гидрофобном участке холинэстеразы, расположенном за анионным пунктом (⁵). Впрочем, не исключено и индуктивное влияние (I) трихлорметильной группы, повышающей фосфорирующую способность ингибитора.

Один из наиболее активных препаратов (соединение № 2) был нами исследован более подробно. Изучалось его действие на некоторые холинэргические системы организма. Экспериментальными исследованиями на кроликах выявлен отчетливый миотический эффект масляных растворов препарата в концентрациях 0,5—5%. Средняя продолжительность миоза составляла соответственно 4,5—18 час., максимальная продолжительность после однократной инстиляции 36 час. Растворы препарата на оливковом масле не вызывали раздражения конъюнктивы. Это дало основание для испытания препарата в качестве гипотензивного средства при глаукоме.

Опытами на отрезках кишечника кролика *in vitro* и *in situ* по модифицированному методу Е. Н. Сперанской (⁷) с отдельной регистрацией сокращений продольной и циркулярной мускулатуры установлено выраженное стимулирующее действие препарата на моторику кишечника.

Препарат при внутривенном введении в дозах 0,2—0,4 мг/кг усиливал сокращения циркулярных мышц в среднем в 2,6 раза, продольных в 3,9 раза. При этом максимальное понижение активности холинэстеразы в эритроцитах не превышало 20%, а в сыворотке крови 15%.

Проведенное на беременных крольчихах изучение влияния препарата на сократительную функцию матки *in situ* по методу А. Н. Николаева и В. И. Субботина (⁸) позволило установить, что при внутримышечном введении в дозах 0,5—1 мг/кг препарат отчетливо усиливал данную функцию, что выражалось в повышении тонуса, силы и продолжительности сокращения. Стимулирующий эффект возникал на 7—12 мин. после введения препарата и достигал максимума на 50—60 мин. Дозы, активизирующие перистальтику кишечника и сокращение матки, не вызывали у

животных явлений интоксикации. Внутривенное введение препарата в дозах 0,5 мг/кг не изменяло артериального давления и дыхания.

Таким образом, результаты исследований на животных позволили рекомендовать это вещество, получившее название Хлофосфол, для изучения его в клиниках. Клинические наблюдения подтвердили эффективность хлофосфолла, как миотического средства, обладающего выраженным гипотензивным действием при глаукоме. Хлофосфол дает четкий стимулирующий эффект при послеоперационной функциональной непроходимости кишечника, парезах и параличах и оказывает родоусиливающее действие при слабости родовой деятельности. Препарат не вызывает побочных эффектов, хорошо переносится больными.

Препарат хлофосфол (") рекомендован для производства и Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР, разрешен к применению в медицине.

Институт нефтехимического синтеза
им. А. В. Топчиева
Академии наук СССР
Москва

Поступило
9 VII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ П. И. Санин, Е. С. Шепелева и др., Авт. свид. № 183751; Бюлл. изобр. № 14 (1966). ² А. Н. Несмеянов, Л. И. Захаркин, Р. Х. Фрейдлина, Изв. АН СССР, ОХН, 1955, 40. ³ М. Л. Беленький, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1963. ⁴ Я. Г. Тимошенко, Фармакология и токсикология, Республиканск. межведомств. сборн., Киев, 1971. ⁵ М. И. Кабачник, А. А. Абдувахабов и др., Усп. хим., 39, в. 6, 1050 (1970); M. I. Kabachnik, A. P. Brestkin et al., Pharmacol. Rev., 22, 355 (1970). ⁶ P. Brocha, R. D. O'Brien, J. Amiton Analogs Biochemistry, 7, 1544 (1968). ⁷ Е. Н. Сперанская, Бюлл. эксп. биол. и мед., 19, в. 4—5, 77 (1945). ⁸ А. И. Николаев, В. И. Субботин, Физиол. журн. СССР, 14, 106 (1931). ⁹ Е. С. Шепелева, П. И. Санин и др., Авт. свид. № 303821; Бюлл. изобр., № 16 (1971).