

А. А. АБДУВАХАБОВ, Н. Н. ГОДОВИКОВ, Х. Х. ГУРДАЛИЕВ,  
академик М. И. КАБАЧНИК, Н. А. КАРДАНОВ, Н. Я. ЛУКОМСКАЯ,  
М. Я. МИХЕЛЬСОН, С. А. ШЕЛКОВНИКОВ

### ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩЕЕ И МУСКАРИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ

Большинство активных синтетических холинолитиков относится к эфирам замещенной уксусной кислоты и близких к ней карбоновых кислот (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Представляло интерес выяснить возможность получения нового класса холинолитических веществ на основе фосфиновой кислоты. Попытки такого рода предпринимались ранее. Описан (<sup>3</sup>) синтез диалкиламиноалкилфосфонатов и -фосфинатов. Одно из описанных соединений обладало холинолитическим действием на кишке морской свинки в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл. Были синтезированы также фосфорорганические аналоги эфиров троповой кислоты (<sup>4</sup>). Но данных о фармакологии этих веществ мы не нашли.

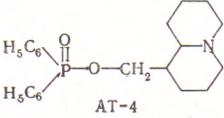
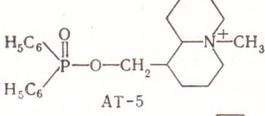
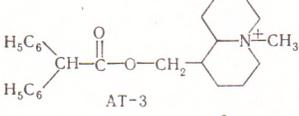
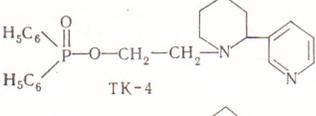
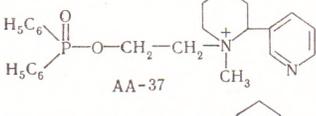
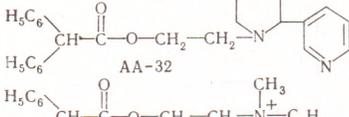
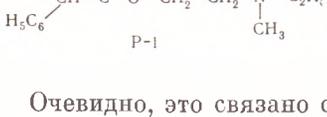
Нами синтезирован и изучен по способности блокировать никотино- и мускариночувствительные холинорецепторы ряд фосфорорганических холинолитиков — производных фосфиновых кислот. Ганглиоблокирующая (никотинолитическая) активность изучалась на наркотизированных кошках (<sup>5</sup>, <sup>6</sup>). Регистрировалось тоническое сокращение мигательной перепонки в ответ на непрерывное электрическое раздражение преганглионарного шейного симпатического ствола супрамаксимальными стимулами длительностью 1 мсек. с частотой 5 гц. Вещества вводились в центральный конец язычной артерии. Наружная сонная артерия выше отхождения язычной артерии перевязывалась, и таким образом введенные вещества направлялись непосредственно к верхнему шейному симпатическому ганглию. Определялись дозы, вызывающие расслабление мигательной перепонки на 20—50%. В каждом опыте находили равноэффективную дозу гексония, с которым сравнивалась активность всех изучавшихся препаратов.

Мускаринолитическая активность исследовалась на изолированной кишке морской свинки (<sup>7</sup>). В качестве антагониста был использован мускариномиметик метилфурметид (МФМ), который находился в контакте с мышцей 30 сек. Интервалы между повторными введениями антагониста составляли 3 мин. Для сопоставления мускаринолитической активности препаратов определялась величина  $A_2$  — концентрация антагониста, в присутствии которой дозу МФМ для достижения прежнего эффекта пужно увеличить в 2 раза. Результаты, полученные при исследовании холинолитического действия различных серий фосфорорганических соединений, представлены в табл. 1 и 2.

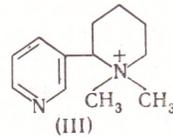
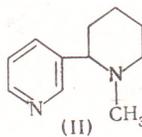
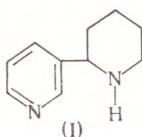
Ганглиоблокирующий эффект был значительно более выражен у производных дифенилфосфиновой и дифенилтиофосфиновой кислот по сравнению с близкими к ним эфирами дифенилуксусной и дифенилоксиуксусной кислот — препаратом Р-1, дифацилом и метацином (табл. 1). При сопоставлении производных дифенилфосфиновой и дифенилуксусной кислот с одинаковой аминоспиртовой частью молекулы (табл. 2, препараты АТ-5 и АТ-3; ТК-4 и АА-32) также обнаруживается более высокая активность фосфинатов. Наиболее активные из фосфорорганических препаратов (ГГ-29А, ГГ-17А, АТ-5) всего в 3,5—5 раз усту-



## Сопоставление ганглиоблокирующей и мускаринолитической активности некоторых производных дифенилфосфиновой и дифенилуксусной кислот

Вещества	Ганглии кошки		Кишка морской свинки	
	дозы, вызывающие блок проведения на 20—50%, мкМ	отношение равноэффективных молярных доз (доза гексония равна 1)	концентрации, связывающие эффект МФМ в 2 раза ( $A_2$ ), М	отношение равноэффективных молярных концентраций, (конц. препарата Р-1 равна 1)
 AT-4	0,5—1	30	$2 \pm 0,7 \cdot 10^{-6}$	100
 AT-5	0,04—0,1	3,5	$2 \pm 0,6 \cdot 10^{-7}$	10
 AT-3	0,1—0,4	6,5	$4,8 \pm 2,8 \cdot 10^{-8}$	2,5
 TK-4	0,1—0,25	10	$2,5 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	140
 AA-37	0,1—0,25	10	$9 \pm 1,2 \cdot 10^{-8}$	5
 AA-32	> 1	> 100	$5,5 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	300
 P-1	1,5—2	30	$1,8 \pm 0,2 \cdot 10^{-8}$	1

Очевидно, это связано с тем, что при метилировании самого анабазина его никотиномиметическая активность падает. Так, анабазин (I) в дозе 0,06 мкМ при внутриартериальном введении к ганглию вызывает сокращение мигательной перепонки, составляющее 50% от максимального (ЕД-50). Метиланабазин (II) уже в 4 раза слабее анабазина по стимулирующему действию на ганглий, а метилат метиланабазина (III) в 50 раз менее активен, чем сам анабазин. По-видимому, способность такой молекулы (III) взаимодействовать с никотиночувствительным холинорецепто-



ром ослабляется. Точно так же ослабляются никотиномиметические свойства при метилировании никотина и цитизина (<sup>9</sup>, <sup>10</sup>).

Производные дифенилфосфиновой кислоты, содержащие сульфониевую серу (табл. 1, серия КГ), были несколько менее активны по ганглиоблокирующему эффекту, чем соответствующие соединения с аммониевой катионной головкой. Однако с увеличением длины алкильного радикала при сульфониевой сере способность блокировать ганглионарные холинорецепторы возрастала. Наиболее активный препарат этой серии (КГ-25Б) только в 7 раз слабее гексония и значительно сильнее метадина и дифадила.

Мускаринолитическое действие у большинства производных дифенилфосфиновой кислоты выражено слабее, чем у близких к ним эфиров дифенилуксусной кислоты (ср. ГГ-26А и Р-1; АТ-5 и АТ-3). В отличие от ганглиоблокирующего действия, мускаринолитический эффект резко снижался при замене эфирного кислорода в молекуле фосфорорганических веществ на атом серы: все тиоэфиры были намного слабее своих кислородных аналогов (табл. 1). Как известно, такая замена в молекуле ацетилхолина также приводит к ослаблению мускариновых свойств.

При изменении аминоспиртовых радикалов мускаринолитическая активность менялась в большей степени, чем ганглиоблокирующая. Никакого параллелизма между ганглиоблокирующими и мускаринолитическими свойствами у соединений с различными головками не отмечалось. Так, соединение с циклогексильным радикалом при атоме азота (ГГ-29А), наиболее активный ганглиоблокирующий препарат в этом ряду (табл. 1), оказался самым слабым мускаринолитиком. Следует отметить, что соединения дифенилфосфинового ряда обладают антихолинэстеразными свойствами, причем тиофосфинаты могут как обратимо, так и необратимо тормозить бутирилхолинэстеразу, а их кислородные аналоги проявляют только обратимое тормозящее действие (<sup>11-13</sup>). Однако и в этом случае не наблюдалось никакой корреляции между способностью тормозить холинэстеразу и влиянием на холинорецептор. Можно думать, что низкая мускаринолитическая активность тиоэфиров не связана с их антихолинэстеразными свойствами.

Изложенные факты указывают на возможность получения активных ганглиоблокаторов среди эфиров дифенилфосфиновых кислот.

Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И. М. Сеченова  
Академии наук СССР  
Ленинград

Поступило  
17 I 1974

Институт элементоорганических соединений  
Академии наук СССР  
Москва

Ташкентский государственный университет  
им. В. И. Ленина

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> D. Bovet, F. Bovet-Nitti, Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif., N. Y., 1948. <sup>2</sup> С. Г. Кузнецов, С. Н. Голиков, Синтетические атропиноподобные средства, Л., 1962. <sup>3</sup> D. E. Smith, A. Burger, J. Am. Chem. Soc., v. 75, 23, 5891 (1953). <sup>4</sup> L. E. Tammelin, L. Fagerland, Acta chem. scand., v. 14, 1353 (1960). <sup>5</sup> Н. Я. Лукомская, Журн. эволюцион. биохим. и физиол., т. 5, 1, 65 (1969). <sup>6</sup> Н. Н. Годовиков, Х. Х. Гурдалиев и др., Вопросы фармакологии нейротропных средств, Тез. докл. конф., Рига, 1971, стр. 105. <sup>7</sup> Edinburgh Staff, In: Pharmacological Experiments in Isolated Preparations, Edinburgh, 1970, p. 58. <sup>8</sup> Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, М. Я. Михельсон (ред.), Л., 1957. <sup>9</sup> Э. В. Зеймаль, Р. С. Рыболовлев, В кн. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Л., 1957. <sup>10</sup> R. B. Barlow, L. J. McLeod, Brit. J. Pharmacol., v. 35, 1, 161 (1969). <sup>11</sup> А. П. Бресткин, И. Л. Брик и др., ДАН, т. 200, № 1, 103 (1971). <sup>12</sup> Х. Х. Гурдалиев, Синтез и антихолинэстеразные свойства некоторых азотсодержащих эфиров дифенилфосфиновой и дифенилтиофосфиновой кислот. Автореф. кандидатской диссертации, М., 1972. <sup>13</sup> А. П. Бресткин, Р. И. Волкова и др., Изв. АН СССР, сер. хим., № 3, 622 (1973).