

## Аналоги димефосфона: фармакологический аспект

В. Ф. Миронов,<sup>a\*</sup> **Б. И. Бузыкин**,<sup>b</sup> Р. С. Гараев,<sup>b</sup> Д. А. Татаринев,<sup>a</sup> Л. Р. Кашапов,<sup>b</sup>  
Р. В. Честнова,<sup>b</sup> В. Н. Набуллин,<sup>a</sup> А. В. Ильясов,<sup>a</sup> В. В. Зобов<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова  
Казанского научного центра Российской академии наук,  
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.  
E-mail: mirovov@iopc.ru

<sup>b</sup>Казанский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,  
Российская Федерация, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49.  
E-mail: garaev@mail.ru

<sup>c</sup>Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер,  
Российская Федерация, 420029 Казань, Сибирский тракт, 27а.  
E-mail: guz.rkpd@tatar.ru

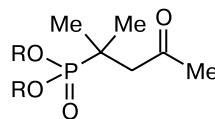
Изучены некоторые фармакологические свойства Р—С-аналогов и азааналогов лекарственного препарата «димефосфон» — диметилового эфира (2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфоновой кислоты — одного из первых фосфорорганических лекарств, не обладающих антихолинэстеразной активностью. Замена двух фрагментов Р—О—С в диалкиловых эфирах (2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфоновой кислоты на фрагменты Р—С при переходе к диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидам приводит к резкому снижению острой токсичности последних для теплокровных животных. Токсичность азааналогов димефосфона и изученных (γ-оксоалкил)фосфиноксидов зависит от природы вводимого вместо атома кислорода азафрагмента. Выявлена высокая противовоспалительная активность пиридиноилгидразонов димефосфона, что повышает интерес к соединениям этого типа как перспективным туберкулостатикам.

**Ключевые слова:** димефосфон, диметил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфонат, фосфиноксид, оксим, пиридиноилгидразон, никотиноилгидразон, изоникотиноилгидразон, изониазид, гидразид никотиновой кислоты, бензгидразид, 4-нитробензгидразид, ацилгидразон, ароилгидразон, биологическая активность, острая токсичность, противотуберкулезная активность, противовоспалительная активность.

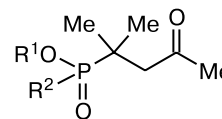
Одно из первых фосфорорганических лекарств, не обладающих антихолинэстеразной активностью, препарат димефосфон, выпускается предприятием «Татхимпрепараты». Оно используется с 1983 г. в качестве антиацидотического средства при ацидозах различной этиологии, вазоактивного средства при нарушениях мозгового кровообращения, при заболеваниях органов дыхания как средство монотерапии и в комплексе с другими лекарствами<sup>1–3</sup>. Несмотря на хорошо изученные фармакологические свойства этого препарата, до сих пор продолжают работы по изучению его новых свойств<sup>4</sup> и по созданию новых лекарственных форм на его основе<sup>5</sup>, что значительно расширяет сферу его применения.

Препарат димефосфон представляет собой водный раствор диметилового эфира (2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфоновой кислоты (кетон **1a**, далее — димефосфон; известен также в авторском названии как диметил-(1,1-диметил-3-оксобутил)фосфонат<sup>1–3</sup>), который относится к β-фосфорилированным кетонам и поэтому представляет интерес как матрица в синте-

зе новых потенциально биологически активных соединений. Принцип создания аналогов известных лекарств широко используется в фармакологии наряду с другими методами.



**1a–d**



**2a–c**

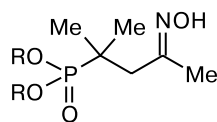
**1:** R = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**)

**2:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**a**), R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et (**b**), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et (**c**)

Авторы препарата димефосфон<sup>1</sup> также синтезировали и первые его аналоги: они варьировали природу заместителей в эфирном фрагменте димефосфона или вместо оксогруппы вводили оксимный фрагмент. Подробно была изучена биологическая активность различных алкиловых эфиров (2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфоновой кислоты (**1a–d**) и показано, что

увеличение длины алкильной цепочки в эфирном фрагменте приводит к усилению острой токсичности при сохранении большинства полезных свойств<sup>1</sup>. Так, диэтиловый эфир (**1b**) токсичнее димефосфона более чем в 2.5 раза, дипропиловый (**1c**) — в 6 раз, а дибутиловый (**1d**) — почти на порядок. Тогда же было показано<sup>1</sup>, что токсичность алкиловых эфиров алкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиновых кислот (**2a–c**) подобным образом зависит от длины алкильного радикала как в эфирном, так и в алкилфосфорильном фрагменте. Переход от диалкилфосфонатов **1a–c** к эфирам фосфиновых кислот **2a–c** приводит к заметному снижению токсичности (табл. 1). Наблюдаемый эффект обусловлен заменой фрагмента P—O—C на фрагмент P—C и может быть объяснен не только уменьшением объема заместителя при атоме фосфора, но и тем, что у эфиров **2a–c** снижается способность вступать в реакции фосфорилирования.

В качестве первых N-аналогов димефосфона и эфиров **1a–c** были изучены оксими диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфонатов (**3a–c**). Их токсичность также возрастает с увеличением длины алкильной группы в эфирном фрагменте (см. табл. 1)<sup>6,7</sup>. Оксимный аналог **3a** токсичнее димефосфона почти в два раза, хотя другие фармакологические свойства у них близки. Подобно димефосфону оксими **3a–c** вызывают угнетение центральной нервной системы и повышают рефлекторную возбудимость. Противовоспалительные и антидотные свойства оксима **3a** («метима») и димефосфона сопоставимы<sup>1,6</sup>.

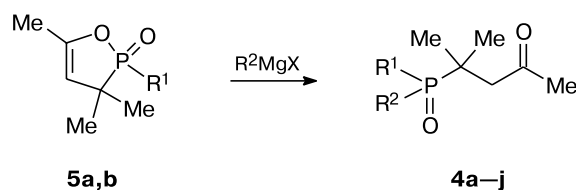
**3a–c**

R = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**)

Учитывая изложенные данные, мы предположили, что замена двух фрагментов P—O—C в эфирах **1a–d** на фрагмент P—C приведет к еще большему снижению токсичности планируемых P—C-аналогов димефосфона — диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов (**4a–j**). Для синтеза фосфиноксидов **4a–j** мы использовали разработанную в нашей лаборатории<sup>8–13</sup> удобную методологию синтеза функционализированных фосфиноксидов из фосфорных гетероциклов, содержащих не менее одной связи P—C и связи P—O. Так, при использовании в качестве исходных производных 3,3,5-триметил-2-R-1,2-оксафосфолен-2-оксидов (**5a,b**) (схема 1) была получена большая группа новых (γ-оксоалкил)фосфиноксидов (**4**), в том числе и аналогов диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфонатов **1**; для некоторых из них в первую очередь была определена острая токсичность для теплокровных животных (см. табл. 1).

В зависимости от природы заместителя R<sup>1</sup> в используемых оксафосфоленах **5** можно синтезировать

Схема 1

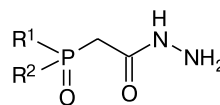
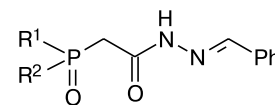


Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>4a</b>	Et	Et	<b>4g</b>	Bn	Bn
<b>4b</b>	Pr	Pr	<b>4h</b>	Ph	Ph
<b>4c</b>	Bu	Bu	<b>4i</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>4d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>4j</b>	Et	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>4e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>5a</b>	Cl	—
<b>4f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>17</sub>	<b>5b</b>	Et	—

(γ-оксоалкил)фосфиноксиды **4** и с двумя различными заместителями (когда в исходном фосфацикле есть еще и эндоциклическая связь P—C, R<sup>1</sup> = Alk, Ar или гетероцикл)<sup>9,11</sup>, и с одинаковыми (R<sup>1</sup> = Cl)<sup>8–10,12–14</sup>. С хорошим выходом этим способом были получены диалкил- (**4a–f**)<sup>9,10,13</sup>, дибензил- (**4g**)<sup>13</sup>, диарил- (**4h,i**)<sup>13</sup>, диаллил-, дитиенил- и смешанные (алкил)(арил)(γ-оксоалкил)фосфиноксиды<sup>9</sup>, в том числе и соединение **4j**.

Острая токсичность диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов (**4a–e**), изученная нами на белых беспородных мышах, зависит от природы алкильного фрагмента при атоме фосфора и быстро увеличивается с его размером (см. табл. 1). При этом симбатности свойств у соответствующих представителей обеих групп, содержащих одинаковый алкильный фрагмент, не наблюдается. Если диэтилфосфиноксид **4a** почти в 2.5 раза менее токсичен, чем соответствующий диэтиловый эфир **1b**, то у пропиловых аналогов **1c** и **4b** токсичность уже примерно одинакова, а дибутилфосфиноксид **4c** токсичнее дибутилового эфира **1d** более чем в 2 раза.

Замена даже только одной алкильной группы в диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксиде на арильный фрагмент еще более увеличивает токсичность. Так, переход от диэтилфосфиноксида **4a** к фосфиноксиду **4j**, у которого одна этильная группа заменена на 2-метоксифенильную, повышает токсичность почти в 20 раз. Подобное влияние природы заместителей при атоме фосфора на токсические свойства отмечалось ранее и в другой группе функционализированных фосфиноксидов типа **6** и **7**, содержащих функциональные группы близкой электронной природы<sup>15,16</sup>.

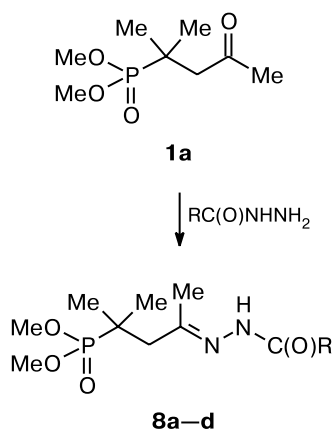
**6a–c****7a,b**

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph (**6a**, **7a**), Et (**6b**), R<sup>1</sup> = ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6c**, **7b**)

Факт снижения токсичности при переходе от гидразидов к гидразонам хорошо согласуется с известными приемами снижения токсичности широко используемого противотуберкулезного препарата изониазид (тубазид и другие синонимы), который по химической сущности является гидразидом 4-пиридинкарбонной (изоникотиновой) кислоты. Многие изоникотиноилгидразоны, например фтивазид, салюзид, инга-17 и ларусан, ранее были предложены как анти-туберкулезные препараты с меньшей токсичностью, чем у изониазида<sup>17,18</sup>, хотя их антимикобактериальная активность уступала активности изониазида. Например, для ларусана минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составляет 1.57 мкг·мл<sup>-1</sup> по сравнению с 0.1–0.6 мкг·мл<sup>-1</sup> для изониазида. Для фтивазида МИК оценивается около 1 мкг·мл<sup>-1</sup>, а его токсичность составляет менее 100 мг·кг<sup>-1</sup> (см. лит.<sup>17</sup>).

Изониазид относится к достаточно токсичным препаратам, а фтивазид, салюзид, инга-17 и ларусан, как и он, обладают рядом нежелательных побочных эффектов, поэтому поиск соединений с антимикобактериальной активностью среди разнообразных изоникотиноилгидразонов с различным успехом продолжается и в настоящее время<sup>19</sup>. Развитием этого направления стал синтез арил- и ацилгидразонов **8a–d** на основе димефосфона **1a** (схема 2), а также новых пиридиноилгидразонов **9a–c** на основе фосфин-оксидов **4b,c** (схема 3). (2-Метил-4-оксопент-2-ил)-диэтилфосфиноксид **4b** был выбран для синтеза пиридиноилгидразонов **9a,c** для сравнения его свойств со свойствами производных димефосфона **8a,b**, поскольку стерические объемы метоксильного заместителя и этильной группы близки.

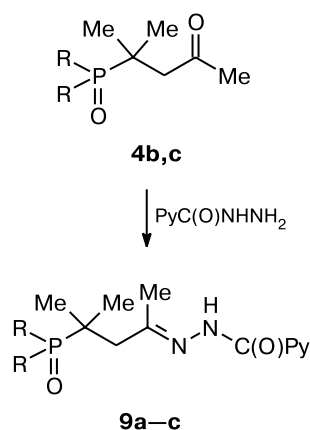
Схема 2



**8:** R = 4-Py (**8a**), 3-Py (**8b**), Ph (**8c**), 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (**8d**)

Как и ожидалось, токсичность изоникотиноилгидразона димефосфона (**8a**) оказалась намного ниже, чем токсичность изониазида, и сопоставима с токсичностью димефосфона, который можно отнести к третьему классу опасности — «вещества умеренно

Схема 3



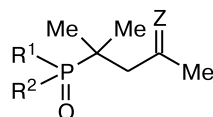
**4:** R = Et (**4b**), Pr (**4c**)

**9:** R = Et (**9a**, **9b**), Pr (**9c**); Py = 4-Py (**9a**, **9c**), 3-Py (**9b**)

опасные» и даже малотоксичные<sup>20</sup> (см. табл. 1). При внутрибрюшинном введении мышам или крысам токсичность гидразона **8a** в 13 раз меньше, чем у изониазида, а при пероральном введении только в 10 раз меньше. Увеличение его токсичности при пероральном введении по сравнению с внутрибрюшинным введением объясняется тем, что он, как и все ацилгидразоны<sup>21</sup>, в кислой среде желудка, по-видимому, способен частично гидролизироваться до исходных димефосфона и более токсичного изониазида. Переход от гидразида никотиновой кислоты к никотиноилгидразону димефосфона (**8b**) также сопровождается снижением острой токсичности, хотя и в меньшей степени (в 5 раз), чем это наблюдается для 4-пиридиноильного аналога **8a** (см. табл. 1).

Пиридиноилгидразоны димефосфона **8a,b** в отличие от **1a** оказывают мышечнорасслабляющее действие и проявляют противосудорожную активность<sup>22</sup>, но не вызывают симптомов нейротоксического действия при остром отравлении экспериментальных животных и не обладают гепатотоксическими свойствами. В отличие от действия токсических доз димефосфона, они не приводят к наркозоподобному состоянию животных. Следовательно, они оказывают фармакологический эффект как единое соединение без распада на исходные компоненты.

Одним из неприятных свойств изониазида является его высокая гепатотоксичность, первые сведения о которой появились уже в 1969 г.<sup>23</sup> Частота возникновения клинически выраженного гепатита вследствие монотерапии изониазидом у взрослых в среднем составляет 0.6%. Комбинированное применение изониазида и рифампицина увеличивает частоту побочного эффекта до 2.73% (см. лит.<sup>24</sup>). Для уменьшения такого эффекта вместе с изониазидом одновременно назначают гепатопротекторы. Желательнее провести поиск новых соединений, сопоставимых по антимикобактериальной активности с «эталонными препаратами», но не обладающих гепатотоксичностью. В связи с этим мы изучили



**1a–d, 2a–c, 3a–c,  
4a–e, 8a–d, 9a–c**

**Таблица 1.** Токсичность ( $LD_{50}/\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) димефосфона и его аналогов<sup>a</sup>

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	LD <sub>50</sub>	Ссылка
<b>1a</b>	OMe	OMe	O	3000±155, 2300–2500 <sup>b</sup> , 2475 <sup>c</sup>	1
<b>1b</b>	OEt	OEt	O	1050±45	1
<b>1c</b>	OPr	OPr	O	520±25	1
<b>1d</b>	OBu	OBu	O	390±20	1
<b>2a</b>	OMe	Me	O	4800±157	1
<b>2b</b>	OMe	Et	O	3200±45	1
<b>2c</b>	OEt	Et	O	1450±80	1
<b>3a</b>	OMe	OMe	NOH	1600±74	6, 7
<b>3b</b>	OEt	OEt	NOH	785±32	6, 7
<b>3c</b>	OPr	OPr	NOH	260±17	6, 7
<b>4a</b>	Et	Et	O	2514±82	— <sup>b</sup>
<b>4b</b>	Pr	Pr	O	661±31	— <sup>b</sup>
<b>4c</b>	Bu	Bu	O	167±7	— <sup>b</sup>
<b>4j</b>	Et	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	130±16	— <sup>b</sup>
<b>6a</b>	Ph	Ph	—	315±25	15, 16
<b>6b</b>	Et	Et	—	5400±235	15, 16
<b>6c</b>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	960±35	15, 16
<b>7a</b>	Ph	Ph	—	5200±310	16
<b>7b</b>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	4960±210	16
<b>8a</b>	OMe	OMe	NNHC(O)Py-4	2005±59, 2064±64, 1550 <sup>d</sup>	22 — <sup>b</sup>
<b>8b</b>	OMe	OMe	NNHC(O)Py-3	1788±31, 2326±48 <sup>b</sup>	22
<b>9a</b>	Et	Et	NNHC(O)Py-4	3073.7±87	— <sup>d</sup>
<b>9b</b>	Et	Et	NNHC(O)Py-3	2164.2±43	— <sup>d</sup>
<b>9c</b>	Pr	Pr	NNHC(O)Py-4	1702.7±81.8	— <sup>d</sup>
Изониазид, 4-PyC(O)NHNH <sub>2</sub>				151±7, 172.3, 133	25, 26 — <sup>d</sup>
Изониазид на фоне димефосфона 3-PyC(O)NHNH <sub>2</sub>				235.5±8 300±7	— <sup>d</sup> — <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Препарат вводили беспородным мышам обоих полов внутрибрюшинно. <sup>b</sup> Перорально. <sup>c</sup> Использовали крыс. <sup>d</sup> Результаты данной работы.

еще и влияние пиридиной гидразонов **8a, b** и изониазид на функции печени при их курсовом (30 суток) введении.

В первые 20 суток ежедневного введения пиридиной гидразонов **8a, b** и изониазид (параллельно с каждым гидразоном) каких-либо изменений в поведении животных отмечено не было. Начиная с 21-х суток введения у крыс появилась некоторая тревожность, агрессивность, обусловленная, вероятно, токсическим действием вводимых агентов на центральную нервную систему.

Курсовое введение всех трех исследуемых препаратов крысам не выявило статистически значимых отличий в изменении массы тела животных во всех

четырёх группах в одинаковые промежутки времени. Расчет относительной массы печени, почек и надпочечников не выявил достоверных отличий в испытываемых группах. Повышение относительной массы наблюдалось только для селезенки в группе крыс, получавших изоникотиноилгидразон **8a** (весовой коэффициент 3.90±0.86 г) и изониазид (3.59±0.76 г) по сравнению с контролем (2.58±0.41 г).

В группах крыс при курсовом применении гидразона **8a** и изониазид отмечается тенденция к снижению уровня эритроцитов и гемоглобина. Статистически значимых различий в других показателях красной крови (тромбоцитов, СОЭ) при введении гидразонов **8a, b** не выявлено.

Из биохимических показателей крови особый интерес представляют общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ), так как их уровень отражает непосредственное влияние или отсутствие влияния на функцию печени.

Биохимический анализ крови выявил достоверное повышение уровня АСТ только в группе изоникотиноилгидраза **8a** ( $203.1 \pm 25.9$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$ ) относительно контроля ( $142.6 \pm 22$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$ ). Для изомерного гидраза **8b** отмечена лишь тенденция к повышению уровня АСТ, хотя она и сопоставима с таковой для изониазида. Оба гидраза **8a, b** не влияют на уровень АЛТ, в отличие от изониазида, который существенно снижает ее содержание. Повышение уровня ГГТ до  $6.6 \pm 1.4$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$  при действии гидраза **8a** более выражено, чем при действии изониазида  $5.2 \pm 1.3$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$  (контроль —  $2.6 \pm 1.7$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$ ), в то время как для гидраза **8b** он ниже уровня контроля на  $\sim 1.0$  Ед  $\cdot$  л $^{-1}$ .

Биохимический анализ крови выявил достоверное увеличение содержания общего билирубина в группе изониазида ( $5.2 \pm 0.9$  мкмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) и никотиноилгидраза **8b** ( $60 \pm 0.8$  мкмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) относительно контрольной группы ( $2.9 \pm 0.8$  мкмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ). Изоникотиноилгидразон **8a** не влияет на обмен общего билирубина и глюкозы, а гидразон **8b** достоверно увеличивает лишь содержание глюкозы относительно контрольной группы ( $6.2 \pm 0.7$  и  $5.3 \pm 0.5$  ммоль  $\cdot$  л $^{-1}$  соответственно,  $p < 0.05$ ). Уровень креатинина не отличался во всех группах. Изониазид и пиридиноилгидразоны **8a, b** вызывают сопоставимое небольшое снижение содержания мочевины по сравнению с контролем (для **8a**  $6.5 \pm 0.6$  и  $9.4 \pm 1.2$  ммоль  $\cdot$  л $^{-1}$  соответственно). Наблюдается статистически значимое снижение общего белка в группе изониазида по сравнению с контролем ( $61.1 \pm 4.6$  и  $67.9 \pm 2.4$  г  $\cdot$  л $^{-1}$  соответственно,  $p < 0.05$ ).

На основании проведенных экспериментов можно сделать предварительный вывод, что никотиноилгидразон димефосфона **8b** в отличие от изониазида не обладает гепатотоксическими свойствами.

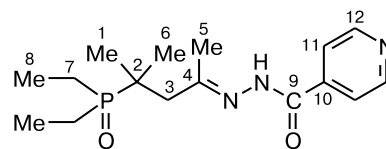
Нами также проведена оценка противовоспалительной активности гидраза **8a** и его предполагаемых метаболитов: изониазида, димефосфона и их комбинации при соблюдении равных условий эксперимента.

Результаты сопоставления противовоспалительной активности димефосфона, гидраза **8a** и изониазида в 0.5 максимально-переносимой дозы (МПД) показали, что эффективность этих веществ в отношении каррагенинового отека различается: димефосфон в дозе  $1000$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$  угнетал развитие отека лапки крысы на 39.1%, гидразон **8a** ( $800$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$ ) — на 66.3%, а изониазид не проявил такой активности. Интересно отметить, что при уменьшении дозы гидраза **8a** его противовоспалительная активность снижается не симбатно: в дозе  $400$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$  она составила только 31.5%, а в дозе  $200$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$  — 55.4%. Для объяснения наблюдаемого эффекта необходимо провести дополнительные исследования.

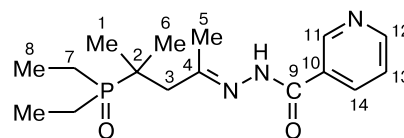
Поскольку в организме животных могут создаваться условия гидролиза гидраза **8a** до исходных соединений, то мы отдельно изучили противовоспалительную активность комбинации изониазида ( $160$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$ ) с димефосфоном ( $240$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$ ). Это соотношение препаратов может возникнуть при распаде молекулы гидраза **8a**, введенного в дозе  $400$  мг  $\cdot$  кг $^{-1}$ . Применение растворов указанной смеси изониазида и димефосфона дает даже более высокий противовоспалительный эффект (66.3%) по сравнению с индивидуальным димефосфоном (52.2%).

Синтез пиридиноилгидразонов диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов (**9a–c**) проводили подобно синтезу ацилгидразонов димефосфона **8a–d** (см. схему 3).

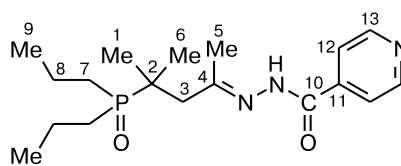
Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol», их структура установлена с использованием нескольких физико-химических методов: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии. Гидразоны **9a–c**, как и гидразоны димефосфона **8a, b** — хорошо кристаллизующиеся и растворимые в воде вещества.



9a



9b



9c

[4-(2-Изоникотиноилгидразоно)-(2-метилпент-2-ил)]диэтилфосфиноксид (**9a**) оказался наименее токсичным из всех полученных нами ацилгидразонов типа **8** и **9**. Он в 20 раз менее токсичен, чем изониазид, и менее токсичен, чем исходный фосфиноксид **4b** (см. табл. 1). Его дипропильный аналог **9c** вследствие удлинения алкильной цепочки токсичнее почти в 2 раза, но он в 25 раз менее токсичен, чем его кетонный предшественник **4c**. Для изомерного никотиноилгидраза **9b** наблюдается подобная картина. Он в 7 раз менее токсичен, чем исходный гидразид никотиновой кислоты, и лишь немного токсичнее своего кетона **4a** (см. табл. 1).

По характеру токсичности пиридиноилгидразоны (2-метил-4-пент-2-ил)фосфиноксидов **9a–c**, как

и гидразоны димефосфона **8a,b**, мало отличаются друг от друга. Через 4–6 мин после инъекции у животных наблюдалось снижение двигательной активности и затрудненное дыхание. Животные погибают на фоне асфиксии.

В отличие от изониазида<sup>25,26</sup>, 4-диалкил-(2-метил-4-пиридиноилгидразонопент-2-ил)фосфиноксиды **9a–c** по характеру токсичности, как и гидразоны димефосфона **8a,b**, не вызывают симптомов нейротоксического действия при остром отравлении экспериментальных животных.

Данные литературы<sup>1</sup> и полученные результаты по изучению токсичности эфиров (2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиновой кислоты, диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов и их N-аналогов (оксимов, ацилгидразонов) и других функционализированных фосфиноксидов<sup>15,16</sup> позволяют сделать следующие выводы, отражающие зависимость «структура—свойство»: (1) увеличение длины алкильной группы в фосфорильном фрагменте функционализированных фосфиноксидов повышает их токсичность; (2) объем заместителей при атоме фосфора в таких соединениях, по-видимому, играет более важную роль по сравнению с их электронной и химической структурой (так, димефосфон **1a** и (2-метил-4-оксопент-2-ил)диэтилфосфиноксид **4b**, имеющие по две примерно равных по стереохимическим требованиям группы (OMe и Et) соответственно, обладают близкими свойствами, как и соответствующие пары их N-аналогов); (3) введение в молекулу токсичного соединения (на примере гидразидов карбоновых кислот) илиденового фрагмента димефосфона или его P—C-аналогов приводит к резкому снижению острой токсичности получающихся ароилгидразонов.

Изучение бактериостатической активности никотиноилгидразонов **8a,b** и **9a–c** в отношении микобактерий туберкулеза штамма H<sub>37</sub>Rv проводили, используя стандартную ростовую систему ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson). Использовали питательную среду Мидлбрук 7 H9 с обогатительной добавкой ВАСТЕС MGIT.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, введение в молекулу изониазида илиденового фрагмента димефосфона (переход к гидразону **8a**) не увеличивает антимикобактериальную активность, хотя сам димефосфон повышает эффективность лечения туберкулеза за счет стимуляции иммунного ответа животных и способности снижать развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к действию основных противотуберкулезных препаратов, например к рифампицину<sup>1</sup>. Значительно больший эффект от введения илиденового фрагмента димефосфона наблюдается на примере малоактивного гидразида никотиновой кислоты или неактивных бензи- и 4-нитробензгидразидов. Гидразид никотиновой кислоты, хотя и уступает изониазиду, но все же обладает активностью по отношению к штамму *V. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv: по данным работы<sup>27</sup> активность составляет 6.25 мкг·мл<sup>-1</sup> по сравнению с 1.25 мкг·мл<sup>-1</sup>

**Таблица 2.** Минимальная ингибирующая концентрация (МИК/мкг·мл<sup>-1</sup>) пиридиноилгидразонов димефосфона **8a,b**, ароилгидразонов димефосфона **8c,d** и пиридиноилгидразонов диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **9a–c**

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	МИК
<b>8a</b>	OMe	OMe	4-Py	10.0
<b>8b</b>	OMe	OMe	3-Py	1.0
<b>8c</b>	OMe	OMe	Ph	10.0
<b>8d</b>	OMe	OMe	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10.0
<b>9a</b>	Et	Et	4-Py	1.0
<b>9b</b>	Et	Et	3-Py	5.0
<b>9c</b>	Pr	Pr	4-Py	5.0
<b>10</b>	Pr	Pr	NNHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	20.0
Изониазид, 4-PyC(O)NHNH <sub>2</sub>				0.5
3-PyC(O)NHNH <sub>2</sub>				10.0
H <sub>2</sub> NNHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me				>20

*Примечание.* Использовали прибор ВАСТЕС MGIT 960.

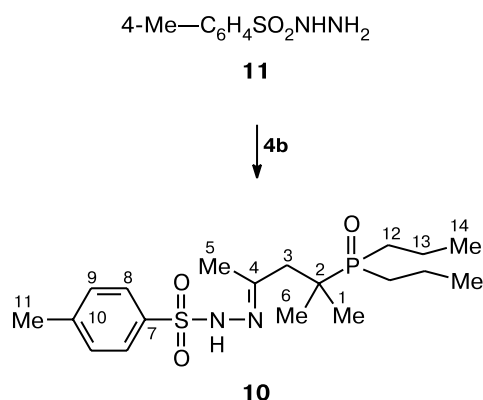
для изониазида; по отношению к изученному нами штамму соответственно 10.0 и 0.5 мкг·мл<sup>-1</sup> (см. табл. 2). Для пары никотиноилгидразид и его гидразон **8b** наблюдается симбатное изменение свойств: резкое уменьшение токсичности (см. табл. 1) и повышение противотуберкулезной активности на порядок. Обнаруженный эффект значительно превосходит эффект изомерной пары изониазид и его гидразон **8a** (см. табл. 1 и 2), хотя низкая токсичность и хорошая водорастворимость последнего делает его также перспективным для дальнейших исследований.

Гидразиды бензойной и 4-нитробензойной кислот, как известно<sup>28</sup>, не обладают противотуберкулезной активностью. В наших опытах бензоилгидразон димефосфона (**8c**) и 4-нитробензоилгидразон димефосфона (**8d**) показали заметную антимикобактериальную активность (МИК обоих 10 мкг·мл<sup>-1</sup>). Следовательно, можно сделать вывод, что введение в молекулу гидразида карбоновой кислоты фрагмента димефосфона позволяет проявлять получающемуся гидразону антимикобактериальные свойства, т.е. проявлять всей молекуле свойства как единого фармакофора.

Следует отметить, что этот вывод, по-видимому, справедлив только для гидразонов на основе гидразидов карбоновых кислот. Так, антимикобактериальная активность тозилгидразона дипропил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксида (**10**), полученного на основе тозилгидразида (**11**) (схема 4), оказалась довольно слабой, как и у исходного гидразида (см. табл. 2).

Пиридиноилгидразоны диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **9a–c** по антимикобактериальной активности также несколько уступают изониазиду, активность которого определена на тех же самых образцах штамма *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (см. табл. 2). Наиболее перспективными для дальнейшего изучения, учитывая низкую острую токсичность, являются изоникотиноилгидразоны диэтил- и дипропил-

Схема 4



фосфиноксидов **9a,c**. Активность первого из них (МИК 1 мкг·мл<sup>-1</sup>) достаточна близка таковой для изониазида.

Для сравнения нами была изучена антибактериальная и противогрибковая активность некоторых диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов с использованием штаммов *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Bacillus cereus* (грамположительная, спорообразующая почвенная аэробная бактерия), *Escherichia coli* (кишечная палочка), *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), *Enterococcus faecalis* (фекальный энтерококк), *Aspergillus niger* (вид высших плесневых грибов из рода *Aspergill*), *Trichophyton mentagrophytes* (гриб, дерматофит) и *Candida Albicans* (диплоидный грибок, форма дрожжеподобных грибов). В качестве эталона сравнения использовали хлорамфеникол (левомицетин) — антибиотик широкого спектра действия, который высокоэффективен при лечении брюшного тифа, пищевых токсикоинфекций, риккетсиозов, дизентерии и других заболеваний. Было установлено, что диалкил-, дибензил- и диарил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксиды **4c—j** не обладают ни бактерицидной, ни фунгицидной активностью. Бактериостатическая и фунгистатическая активность этих соединений также очень слабая. У диарил- (**4i,j**), дибензил- (**4h**)

и даже у дипропил- и дибутилфосфиноксидов **4c,d** МИК значительно выше 500 мг·л<sup>-1</sup>. Лишь увеличение длины алкильного фрагмента, связанного с атомом фосфора, в соединениях **4e—g** приводит к появлению бактериостатической активности (табл. 3). При этом только при введении в молекулу радикалов C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (фосфиноксид **4g**) бактериостатическая активность его в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* превышает активность антибиотика хлорамфеникола (МИК 62.5 мг·мл<sup>-1</sup>, табл. 3) в 8 раз.

Результаты микробиологических испытаний пиридиноилгидразонов **9a—c** и тозилгидразона **10** на антибактериальную и противогрибковую активности показали, что они, так же как и соответствующие исходные β-фосфорилкетоны, не обладают антимикробным действием (МИК > 500 мг·л<sup>-1</sup>) по отношению к изученным микробам (см. табл. 3).

Таким образом, высокая антимикобактериальная активность (см. табл. 2) в отношении микобактерий туберкулеза пиридиноилгидразонов **8a,b** и **9a—c** является специфичной именно для *Mycobactürium tuberculosis*.

Для получения сопоставимых данных мы дополнительно провели в одинаковых условиях сравнительное изучение антимикробной активности димефосфона, изониазида, изоникотиноил- и никотиноилгидразонов димефосфона (**8a,b**) в опытах *in vitro* в отношении бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), *Escherichia coli*, *Salmonella Paratyphi B*, *Staphylococcus aureus* и грибка *Candida Albicans*. Использовали 10%-ные исходные растворы всех соединений. Полученные результаты приведены в таблице 4.

При контакте изученных соединений с микроорганизмами в течение 1 ч бактерицидное действие оказывал только димефосфон в разведении 1 : 50 исходного 10%-ного раствора в отношении *Ps. Aeruginosa* и *St. Aureus*, а изониазид — в разведении 1 : 50 — только в отношении *C. albicans*. При выдерживании в течение 1 суток все изученные соединения в разведении 1 : 50 и 1 : 100 оказывали губительное воздействие на все тест-объекты за исключением никотиноил-

**Таблица 3.** Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **4b—f**<sup>a</sup>

Соединение	МИК/мг·л <sup>-1</sup>							
	<i>Sa</i> <sup>b</sup>	<i>Ba</i> <sup>c</sup>	<i>Ec</i> <sup>d</sup>	<i>Pa</i> <sup>e</sup>	<i>Ef</i> <sup>f</sup>	<i>An</i> <sup>g</sup>	<i>Tm</i> <sup>h</sup>	<i>Ca</i> <sup>i</sup>
<b>4b</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>4c</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>4d</b>	250	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>4e</b>	250	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>4f</b>	7.8	7.8	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Хлорамфеникол	62.5	62.5	125	250	—	—	—	—

*Примечание.* <sup>a</sup> Для диарил- и дибензил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **4h—j** по отношению ко всем микробам МИК > 500 мг·л<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> *Staphylococcus aureus*. <sup>c</sup> *Bacillus cereus*. <sup>d</sup> *Escherichia coli*. <sup>e</sup> *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>f</sup> *Enterococcus faecalis*. <sup>g</sup> *Aspergillus niger*. <sup>h</sup> *Trichophyton mentagrophytes*. <sup>i</sup> *Candida Albicans*.

**Таблица 4.** Рост микроорганизмов (знак +) или его отсутствие (цифра 0) после выдержки культуры с водными растворами димефосфона **1a**, его пиридиноилгидразонов **8a,b** и изониазида в течение 2 и 24 ч (в скобках); контрольная среда — вода

Микро- организм	Разведение 10%-ного раствора	Процесс				Вода (контроль)
		Димефосфон ( <b>1a</b> )	<b>8a</b>	<b>8b</b>	Изониазид	
<i>S. paratyphi B</i>	1 : 50	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 100	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 1000	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
	1 : 10000	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
<i>E. coli</i>	1 : 50	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 100	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 1000	+ (0)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
	1 : 10000	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
<i>Ps. aeruginosa</i>	1 : 50	0 (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 100	+ (0)	+ (+)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 1000	+ (0)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
	1 : 10000	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
<i>St. aureus</i>	1 : 50	0 (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 100	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 1000	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (0)	+ (+)
	1 : 10000	+ (+)	+ (?)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
<i>C. albicans</i>	1 : 50	+ (0)	+ (0)	+ (0)	0 (0)	+ (+)
	1 : 100	+ (0)	+ (0)	+ (+)	+ (0)	+ (+)
	1 : 1000	+ (0)	+ (?)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
	1 : 10000	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)

гидразона **8a**, оказавшегося неэффективным в разведении 1 : 100 в отношении *C. albicans*. В разведении 1 : 1000 только димефосфон проявил противомикробное действие на штаммы бактерий *E. coli*, *Ps. Aeruginosa*, *St. Aureus* и грибка *C. albicans*. В отношении бактерии *S. paratyphi B* в указанной концентрации и он был неэффективен.

Таким образом, при высоких концентрациях все соединения (**8a,b**, димефосфон и изониазид) проявили контактное противомикробное действие. Создание таких концентраций в крови для **8a,b** и димефосфона теоретически возможно. Например, концентрация 1 : 100 в крови может создаваться при введении препаратов 1000 мг · кг<sup>-1</sup>. Такая доза является переносимой для этих препаратов. При этом использование их в качестве противомикробного средства для резорбтивного действия в практическом отношении вряд ли возможно. Однако использование пиридиноилгидразонов димефосфона **8a,b** для промывания кавернозных полостей у больных туберкулезом с целью антимикобактериального действия и ликвидации сопутствующей банальной инфекции вполне перспективно, хотя это требует дальнейших исследований.

Изложенные выше результаты позволяют сделать следующие выводы: (1) изониазид в концентрациях 1 : 50 и 1 : 100 *in vitro* оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы *S. paratyphi B*, *E. coli*, *Ps. Aeruginosa*, *St. aureus*, *C. albicans* при действии в течение 24 ч; (2) изоникотиноилгидразон и пиридиноилгидразон димефосфона (**8a** и **8b**) по противомикробной активности сопоставимы с изониазидом; (3) противомикробная активность димефосфона выше, чем у изониазида и пиридиноилгидразонов ди-

мефосфона **8a,b**; (4) пиридиноилгидразоны димефосфона **8a,b** и пиридиноилгидразоны Р—С-аналогов димефосфона **9a—c** проявляют специфическую антимикробную активность: они весьма активны по отношению к микобактериям туберкулеза, но не активны по отношению к большой группе других грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых грибов; (5) 2-диалкоксифосфорил- или 2-диалкилфосфорил-(2-метилпент-4-илиденовые) фрагменты являются новыми фармакофорными группами, их введение в молекулы пиридиноил- и ароилгидразидов приводит к увеличению или появлению антимикобактериальной активности при резком снижении токсичности.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записаны на приборе «Bruker Avance-400» (400 МГц, <sup>1</sup>H; 161.0 МГц, <sup>31</sup>P; 100.6 МГц, <sup>13</sup>C) в CDCl<sub>3</sub> относительно остаточных сигналов растворителя. ИК-спектры получены на приборе «Bruker Vector-22» для суспензий веществ в вазелиновом масле или тонкой пленки между пластинами КВг.

**[4-(2-Изоникотиноилгидразоно)-(2-метилпент-2-ил)]диэтилфосфиноксид (9a)**. Смесь 5.9 г (0.0292 моля) (1-метил-4-оксопент-2-ил)диэтилфосфиноксида (**4b**) и 4 г (0.0292 моля) гидразида изоникотиновой кислоты и 50 мл бензола нагревали в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина—Старка и магнитной мешалкой в течение 1.5 ч, затем растворитель удалили перегонкой. Полученное масло постепенно переходило в порошкообразную массу, которую промыли абсолютным диэтиловым эфиром, порошок отфильтровали и высушили в вакууме (12 Торр, 60 °С). Получили 8.8 г (93%), изоникотингидразона **9a** в виде белого порош-



ка, т.пл. 144–146 °С. Найдено (%): С, 59.57 (59.32); Н, 7.96; N, 12.36.  $C_{10}H_{21}N_3O_2P$ . Вычислено (%): С, 59.43; Н, 8.10; N, 12.99. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 412, 453, 483, 509, 538, 617, 656, 671, 702, 748, 762, 791, 845, 887, 916, 954, 990, 1031, 1064, 1136, 1171, 1191, 1215, 1245, 1301, 1324, 1370, 1408, 1436, 1465, 1538, 1593, 1609, 1666, 1964, 2821, 2885, 2948, 2976, 3036, 3145, 3428. Спектр ЯМР  $^1H$  (основной изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.20 (уш.д.т, 6 Н, С(8)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 15.0$ ,  $^3J_{HCCH} = 7.8$ ); 1.34 (д, 6 Н, С(1)H<sub>3</sub>, С(6)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.0$ ); 1.64–1.84 (м, 4 Н, С(7)H<sub>2</sub>,  $^2J_{PCN} = 15.6$ ,  $^3J_{HCCH} = 7.9$ ); 2.25 (с, 3 Н, С(5)H<sub>3</sub>); 2.58 (д, 2 Н, С(3)H<sub>2</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.5$ ); 8.07 (уш.д, 2 Н, С(11)H, AA'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ); 8.76 (уш.д, 2 Н, С(12)H, BB'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ,  $^3J_{HCCH} = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150.9 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ , 32 °С) (здесь и далее в скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР  $^{13}C-\{^1H\}$ ): 6.58 (к.м (д), С(8),  $^1J_{HC} = 129.5$ ,  $^2J_{PC} = 5.3$ ); 17.65 (т.д.м (д), С(7),  $^1J_{HC} = 126.9$ ,  $^1J_{PC} = 62.0$ ); 24.80 (к.м (с), С(1), С(6),  $^1J_{HC} = 128.4$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.3$ ); 27.00 (к.т (с), С(5),  $^1J_{HC} = 127.8$ ,  $^3J_{HC} = 4.0$ ); 36.70 (д.м (д), С(2),  $^1J_{PC} = 63.1$ ); 41.45 (т.м (с), С(3),  $^1J_{HC} = 129.4$ ); 122.10 (д.д.д (с), С(12),  $^1J_{HC} = 166.0$ ,  $^2J_{HC} = 8.7$ ,  $^3J_{HC} = 5.5$ ); 140.82 (т (с), С(10),  $^2J_{HCC} = 6.5$ ); 150.41 (д.д.д (с), С(11),  $^1J_{HC} = 179.3$ ,  $^3J_{HCNC} = 10.5$ ,  $^2J_{HCC} = 2.4$ ); 157.40 (м (с), С(4)); 163.31 (д.т (с), С(9),  $^2J_{HNC} = 10.8$ ,  $^3J_{HCCC} = 3.9$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P-\{^1H\}$ :  $\delta_p$  62.7 (основной изомер) и 62.5 м.д.

**[4-(2-Никотиноилгидразоно)-2-метилпент-2-ил]диэтилфосфиноксид (9b)**. В условиях предыдущего примера из 5.0 г (0.0245 моля) (2-метил-4-оксопент-2-ил)диэтилфосфиноксида (**4b**) и 4 г (0.0245 моля) гидразида никотиновой кислоты получили 7.5 г (94%) никотиноилгидразона **9b** в виде белого порошка, т.пл. 144–146 °С. Найдено (%): С, 59.71; Н, 8.27; N, 12.45.  $C_{16}H_{26}N_3O_2P$ . Вычислено (%): С, 59.43; Н, 8.10; N, 12.99. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 540, 616, 644, 707, 739, 756, 789, 839, 919, 940, 980, 1028, 1058, 1134, 1166, 1199, 1262, 1281, 1322, 1378, 1463, 1525, 1586, 1624, 1668, 2725, 2854, 2923, 3195, 3439. Спектр ЯМР  $^1H$  (основной изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.18 (д.т, 6 Н, С(8)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 15.7$ ,  $^3J_{HCCH} = 7.7$ ); 1.34 (д, 6 Н, С(1)H<sub>3</sub>, С(6)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.0$ ); 1.72 (м, 4 Н, С(7)H<sub>2</sub>,  $^2J_{PCN} = 7.7$ ,  $^3J_{HCCH} = 7.7$ ); 2.26 (с, 3 Н, С(5)H<sub>3</sub>); 2.59 (д, 2 Н, С(3)H<sub>2</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.5$ ); 7.38 (д.д, 1 Н, С(13)H,  $^3J_{HC(14)C(13)H} = 8.0$ ,  $^3J_{HC(12)C(13)H} = 5.0$ ); 8.48 (д.д.д, 1 Н, С(14)H,  $^3J_{HC(13)C(14)H} = 8.0$ ,  $^4J_{HC(11)CC(14)H} = 1.7$ ,  $^4J_{HC(12)CC(14)H} = 1.6$ ); 8.70 (д.д, 1 Н, С(12)H,  $^3J_{HC(13)C(12)H} = 5.0$ ,  $^4J_{HC(14)CC(12)H} = 1.6$ ); 9.37 (уш.д, 1 Н, С(11)H,  $^4J_{HC(14)CC(11)H} = 1.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (основной изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ , 32 °С): 6.63 (к.д.т (д), С(8),  $^1J_{HC} = 129.1$ ,  $^2J_{PC} = 5.5$ ,  $^2J_{HCC} = 5.0$ ); 17.69 (т.д.м (д), С(7),  $^1J_{HC} = 127.1$ ,  $^1J_{PC} = 62.0$ ,  $^2J_{HC(8)C(7)} = 4.1$ ,  $^3J_{HC(7)PC(7)} = 3.1$ ); 24.86 (к.м (уш.с), С(1), С(6),  $^1J_{HC} = 128.2$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.2-4.3$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.1-4.2$ ); 27.07 (к.т (с), С(5),  $^1J_{HC} = 127.7$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.0$ ); 36.49 (д.м (д), С(2),  $^1J_{PC} = 63.1$ ); 41.43 (т.м (с), С(3),  $^1J_{HC} = 126.3$ ); 123.37 (д.д.д (с), С(13),  $^1J_{HC} = 164.6$ ,  $^2J_{HC(12)C(13)} = 8.3$ ,  $^2J_{HC(14)C(13)} = 1.0$ ); 129.62 (д.д (с), С(10),  $^2J_{HC(11)C(10)} = 7.5$ ,  $^3J_{HC(13)CC(10)} = 6.8$ ,  $^2J_{HC(14)C(10)} = 1.5$ ); 136.04 (д.д.д (с), С(14),  $^1J_{HC} = 165.6$ ,  $^3J_{HC(12)CC(14)} = 6.1$ ,  $^3J_{HC(11)CC(14)} = 5.4$ ); 149.88 (д.д.д (с), С(11),  $^1J_{HC} = 183.1$ ,  $^3J_{HC(12)NC} = 11.5$ ,  $^3J_{HC(14)CC(11)} = 5.5$ ); 152.02 (д.д.д (с), С(12),  $^1J_{HC} = 179.3$ ,  $^3J_{HC(11)NC(12)} = 7.2$ ,  $^3J_{HC(14)CC(12)} = 3.4$ ); 156.75 (м (д), С(4),  $^3J_{PCCC} = 1.8$ ); 163.56 (м (с), С(9),  $^2J_{HNC} = 9.3$ ,  $^3J_{HCCC} = 2.9-3.0$ ,  $^3J_{HCCC} = 1.8-2.0$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P-\{^1H\}$ :  $\delta_p$  62.9 м.д. (основной изомер).

**[4-(2-Изоникотиноилгидразоно)-2-метилпент-2-ил]дипропилфосфиноксид (9c)**. В условиях предыдущего эксперимента из 1.7 г (0.0073 моля) (2-метил-4-оксопент-2-ил)дипропилфосфиноксида (**4c**) и 1 г (0.0073 моля) гидразида изоникотиновой кислоты получили 1.9 г (74%) соединения **9c** в виде белого порошка с т.пл. 122–124 °С. Найдено (%): С, 61.57; Н, 8.54; N, 12.01.  $C_{10}H_{21}N_3O_2P$ . Вычислено (%):

С, 61.52; Н, 8.60; N, 11.96. Масс-спектр,  $m/z$ : 301 [M + H]<sup>+</sup>, 300 [M]<sup>+</sup>, 285 [M - CH<sub>3</sub>], 257 [M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O], 244 [M - C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O], 243 [M - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O], 219 [M - C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>], 202 [M - C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O], 201 [M - C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O], 155 [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>], 154 [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>], 125 [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>OP], 124 [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>OP], 99.0 [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O], 81 [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>], 77, 57, 55, 43, 29. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 670, 722, 756, 782, 846, 1078, 1128, 1166, 1216, 1247, 1271, 1297, 1377, 1462, 1527, 1552, 1598, 1632, 1680, 2726, 2852, 2925, 2955, 3036, 3234, 3417. Спектр ЯМР  $^1H$  (основной изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.00 (т, 6 Н, С(9)H<sub>3</sub>,  $^3J_{HCCH} = 7.1$ ); 1.28 (д, 6 Н, С(1)H<sub>3</sub>, С(6)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.2$ ); 1.58–1.64 (м, 8 Н, С(7)H<sub>2</sub>, С(8)H<sub>2</sub>); 2.21 (с, 3 Н, С(5)H<sub>3</sub>); 2.53 (д, 2 Н, С(3)H<sub>2</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.4$ ); 8.00 (м, 2 Н, С(12)H, AA'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ); 8.69 (м, 2 Н, С(13)H, BB'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (минорный изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.98 (т, 6 Н, С(9)H<sub>3</sub>,  $^3J_{HCCH} = 7.1$ ); 1.22 (д, 6 Н, С(1)H<sub>3</sub>, С(6)H<sub>3</sub>,  $^3J_{PCCH} = 14.2$ ); 1.58–1.64 (м, 8 Н, С(7)H<sub>2</sub>, С(8)H<sub>2</sub>); 2.13 (с, 3 Н, С(5)H<sub>3</sub>); 2.63 (д, 2 Н, С(3)H<sub>2</sub>,  $^3J_{PCCH} = 8.0$ ); 7.69 (м, 2 Н, С(12)H, AA'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ); 8.66 (м, 2 Н, С(13)H, BB'-часть AA'BB'-спектра,  $^3J_{AB} = ^3J_{A'B'} = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (основной изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ , 32 °С): 15.99 (к.д.м (д), С(9),  $^1J_{HC} = 126.3$ ,  $^3J_{PCCC} = 14.0$ ,  $^2J_{HCC} = 4.5$ ,  $^3J_{HCCC} = 3.6-4.3$ ); 16.15 (т.м (д), С(8),  $^1J_{HC} = 127.7$ ,  $^2J_{PC} = 4.3$ ); 24.62 (к.м (с), С(1,6),  $^1J_{HC} = 128.2$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.4$ ,  $^3J_{HCCC} = 4.2-4.4$ ); 26.92 (к.т (с), С(5),  $^1J_{HC} = 127.8$ ,  $^3J_{HCCC} = 3.8-3.9$ ); 27.32 (т.д.м (д), С(7),  $^1J_{HC} = 127.0-128.0$ ,  $^1J_{PC} = 60.7$ ); 36.58 (д.м (д), С(2),  $^1J_{PC} = 63.1$ ); 41.12 (т.м (с), С(3),  $^1J_{HC} = 128.3$ ); 122.06 (д.д.д.д (с), С(12),  $^1J_{HC} = 165.9$ ,  $^2J_{HC(13)C(12)} = 8.7$ ,  $^3J_{HC(12)CC(12)} = 5.5$ ,  $^4J_{HC(13)CCC(12)} = 1.1$ ); 150.27 (д.д.д (с)); 140.81 (т (с), С(11),  $^3J_{HC(13)CC(11)} = 6.5$ ); С(13),  $^1J_{HC} = 180.0$ ,  $^3J_{HC(13)NC(13)} = 11.5$ ,  $^2J_{HC(12)C(13)} = 2.3$ ); 157.63 (м (д), С(4),  $^3J_{PCCC} = 2.3$ ); 163.33 (уш.д.т (с), С(10),  $^2J_{HNC(10)} = 8.2$ ,  $^3J_{HC(12)CC(10)} = 3.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (минорный изомер,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ , 32 °С): 16.17 (к.д.м (д), С(9),  $^1J_{HC} = 126.3$ ,  $^3J_{PCCC} = 13.8$ ,  $^2J_{HCC} = 4.5$ ,  $^3J_{HCCC} = 3.6-4.3$ ); 16.11 (т.м (д), С(8),  $^1J_{HC} = 127.7$ ,  $^2J_{PC} = 4.2$ ); 22.46 (уш.к.м (уш.с), С(1,6),  $^1J_{HC} = 128.2$ ); 20.93 (к.т (с), С(5),  $^1J_{HC} = 127.8$ ,  $^3J_{HCCC} = 3.8$ ); 26.75 (т.д.м (д), С(7),  $^1J_{HC} = 127.0-128.0$ ,  $^1J_{PC} = 61.0$ ); 35.38 (д.м (д), С(2),  $^1J_{PC} = 64.0$ ); 47.01 (т.м (с), С(3),  $^1J_{HC} = 128.1$ ); 121.26 (д.д.д.д (с), С(12),  $^1J_{HC} = 165.9$ ,  $^2J_{HC(13)C(12)} = 8.7$ ,  $^3J_{HC(12)CC(12)} = 5.5$ ,  $^4J_{HC(13)CCC(12)} = 1.1$ ); 140.23 (т (с), С(11),  $^3J_{HC(13)CC(11)} = 6.5$ ); 150.39 (д.д.д (с), С(13),  $^1J_{HC} = 180.0$ ,  $^3J_{HC(13)NC(13)} = 11.5$ ,  $^2J_{HC(12)C(13)} = 2.3$ ); 161.53 (м (д), С(4),  $^3J_{PCCC} = 2.3$ ); 166.00 (м (с), С(10)). Спектр ЯМР  $^{31}P-\{^1H\}$ :  $\delta_p$  60.1 (основной изомер) и 56.0 м.д.

**[4-[2-(4-Толлил)сульфонилгидразоно]-2-метилпент-2-ил]-дипропилфосфиноксид (10)**. К раствору 1.00 г (0.0043 моля) фосфиноксида **5b** в 50 мл бензола присыпали 0.80 г (0.0043 моля) 4-толуолсульфенилгидразида **11** и полученную смесь выдержали при кипении растворителя до растворения гидразида **11**. Бензол удалили в вакууме (80 °С, 30 Торр). Полученное вязкое масло промыли этилацетатом. Образовавшиеся 0.60 г (35%) тозилгидразона **10** отделили в виде белого мелкодисперсного порошка, т.пл. 152–154 °С. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 432, 450, 461, 547, 582, 660, 706, 723, 778, 812, 856, 902, 929, 947, 971, 1023, 1055, 1122, 1168, 1241, 1305, 1336, 1378, 1463, 1493, 1597, 1619, 2670, 2855, 2927, 3442. Спектр ЯМР  $^{31}P-\{^1H\}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_p$  54.9 и 59.4 м.д. Спектр ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.88 (т, 6 Н, Н(14),  $^3J_{HCCP} = 7.1$ ); 1.02 (д, 6 Н, Н(1), Н(6),  $^3J_{HCCP} = 14.1$ ); 1.04 (т, 6 Н, Н(14),  $^3J_{HCCP} = 7.0$ ); 1.21 (д, 6 Н, Н(1), Н(6),  $^3J_{HCCP} = 14.1$ ); 1.34–1.55 (4 Н, Н(13)); 1.56–1.78 (м, 4 Н, Н(13)); 1.87 (с, 3 Н, Н(5)); 2.03 (с, 3 Н, Н(5)); 2.19 (с, 3 Н, Н(11)); 2.40 (с, 3 Н, Н(11)); 2.42 (д, 2 Н, Н(3),  $^3J_{HCCP} = 12.5$ ); 2.42 (д, 2 Н, Н(3),  $^3J_{HCCP} = 14.0$ ); 7.26 (уш.д, 2 Н, Н(9),  $^3J_{HCCH} = 8.1$ ); 7.31 (уш.д, 2 Н, Н(9),  $^3J_{HCCH} = 8.1$ ); 7.38 (с, 1 Н, NH); 7.84 (уш.д, 2 Н, Н(8),  $^3J_{HCCH} = 8.3$ ); 7.92 (уш.д, 2 Н, Н(8),  $^3J_{HCCH} = 8.2$ ). Найде-

но (%): С, 57.00; Н, 8.28; N, 6.97; Р, 7.75; S, 8.00.  $C_{19}H_{33}N_2O_3PS$ . Вычислено (%): С, 56.98; Н, 8.30; N, 6.99; Р, 7.73; S, 8.01.

**Острую токсичность соединений 4a—e, 8a,b и 9a—c** определяли на белых беспородных мышах обоего пола при внутрибрюшинном способе введения<sup>29</sup>. Результаты исследований обрабатывали по методу Беренса<sup>30</sup>. Мышам шести групп (по шесть животных в каждой) вводили водные растворы препаратов, приготовленные стерильно непосредственно перед введением.  $\gamma$ -Фосфорилированные кетоны **4a—e** и пиридиноилгидразоны **8a,b** и **9a—c** хорошо растворимы в воде. Равные дозы соединений (250 мг) вводили с равными интервалами между ними. После введения соответствующих доз вели наблюдение за поведением животных, регистрировали число погибших. Обработку полученных данных проводили графическим методом. Результаты приведены в таблице 1.

Симптомы интоксикации у мышей при введении диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **4—c** и смешанного алкил-(арил)фосфиноксида **4j** были однотипными: учащение дыхания и угнетение двигательной активности. При этом диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксиды не оказывают влияния на ориентировочную реакцию и двигательную активность.

По характеру токсичности пиридиноилгидразоны димефосфона **8a,b** и, соответственно, диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **9a—c** мало отличаются друг от друга. Через несколько минут после инъекции **8a,b** в токсико-летальных дозах у животных наблюдалось угнетение дыхания, потом падение двигательной активности, снижение мышечного тонуса, конечности теряли способность удерживать тело, но животные не переходили в боковое положение. В отличие от указанных соединений, димефосфон, как известно<sup>1—3</sup>, при действии в токсических дозах вызывает наркозоподобное состояние животных. В случае гидразонов **9a—c** также наблюдалось резкое снижение двигательной активности, затрудненное дыхание и повышенный тонус хвоста. Перехода в боковое положение также нет. Животные и в этих случаях погибали на фоне асфиксии.

**Сравнительное изучение токсичности изониазида** (возможный продукт гидролиза гидразонов **8a, 9a,c**) проведено на шести мышах при внутрибрюшинном способе введения в дозе  $150 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , так как по данным литературы<sup>18</sup> его  $LD_{50}$  составляет  $151 \pm 6.9 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . В указанной концентрации изониазид оказывает местно-раздражающее действие, вызывая симптомы «корчи» (втягивание живота, периодические изгибания тела), а через 55—65 мин у мышей развиваются бурные клонико-тонические судороги.

Для выявления наиболее перспективного соединения среди пиридиноилгидразонов **9a—c** сравнивали соотношение их токсичности и активности, т.е.  $LD_{50}/\text{МИК}$  (см. табл. 1 и 2). У используемого в качестве контроля изониазида это соотношение составляет 356. Для соединений **9c** и **9b** это соотношение соответственно 340 и 430, т.е. очень близко к показателю изониазида. У соединения-лидера — изоникотиноилгидразона (2-метил-4-оксопент-2-ил)диэтилфосфиноксида (**9a**) — соотношение  $LD_{50}/\text{МИК}$  составляет более 3000. Гидразоны **9a—c**, как и пиридиноилгидразоны димефосфона **8a,b**, в отличие от изониазида, не вызывают симптомов нарушения функций центральной нервной системы при остром отравлении экспериментальных животных.

**Материалы и методы изучения гепатотоксичности.** Изучаемые соединения **8a,b** и изониазид вводили 30 белым беспородным крысам массой 120—180 г внутрибрюшинным способом ежедневно в одно и то же время суток

(18-00—19-00) в течение 30 суток. Для каждого пиридиноилгидразона **8a,b** животные были распределены на три группы по 10 крыс в каждой: 1-я группа получала соответствующий гидразон **8a** или **8b** в дозе  $250 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , 2-я — изониазид ( $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), 3-я группа — дистиллированную воду (контроль). Растворы препаратов готовили непосредственно перед введением путем растворения кристаллов в стерильной дистиллированной воде. Выбор дозы изониазида обусловлен анализом литературы по моделированию токсического изониазидного гепатита, где чаще всего прибегают к вышеуказанной дозе ( $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ )<sup>31</sup>. Доза  $250 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  для гидразонов **8a,b** — эквимольная по пиридиноилгидразоновому фрагменту (возможное выделение изониазида при гидролизе пиридиноилгидразонов). Постоянно наблюдали за общим состоянием животных и их поведением. Каждые пять суток регистрировали массу подопытных крыс. В конце эксперимента животных забивали кровопусканием. Кровь от каждого животного отбиралась последовательно в две пробирки: в центрифужную (с последующим центрифугированием в режиме  $3000 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 10 мин для получения сыворотки), и в вакутейнер\* с сухим антикоагулянтом. Сыворотка использовалась для определения биохимических показателей, кровь с антикоагулянтом — для гематологических исследований. После забоя животных тщательно выделяли их внутренние органы (печень, почки, селезенку, надпочечники) и определяли их относительную массу (отношение массы органа (в мг) к массе тела (в г)). Для парных органов вычисляли среднюю массу.

Среди показателей красной крови на гематологическом анализаторе оценивали содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ. Из биохимических показателей определяли активность ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), уровень глюкозы, мочевины, креатинина, общего билирубина и общего белка. Статистическую обработку результатов опыта проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента<sup>30</sup>. Полученные результаты изложены при обсуждении гематологических свойств пиридиноилгидразонов **8a,b**.

**Изучение микобактериостатической активности** пиридиноилгидразонов диалкил-(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидов **9a—c** в отношении микобактерий туберкулеза штамма H<sub>37</sub>Rv проводили в Казанском тубдиспансере министерства здравоохранения Республики Татарстан, используя стандартную радиометрическую ростовую систему ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson).

Содержимое пробирки MGIT — это питательный бульон, благодаря которому достигается ускоренный рост микобактерий. Пробирка содержит 7 мл стерильного питательного бульона Мидлбрук 7Н9, в который перед использованием вносится обогатительная добавка ВАСТЕС MGIT OADC (олеиновая кислота, альбумин, декстроза и каталаза). Для предотвращения контаминации необходимо добавлять MGIT PANTA.

Кроме жидкой среды, в пробирке содержится бескислородный флюорохром — пентагидрат трис(4,7-дифенил-1,10-фенантролин)хлорид рутения, помещенный на дно пробирки и покрытый силиконом. Во время бактериального роста внутри пробирки происходит поглощение свободного кислорода и его замещение углекислым газом. По мере расхода свободного кислорода прекращается ингибирование флюорохрома. Флюоресценция становится видимой

\* Пробирки пластиковые (полиэтилентерефталат) силиконизированные с дозированным вакуумом, для исследования сыворотки крови.

при облучении пробирки УФ-светом и автоматически регистрируется фотодатчиками, встроенными в прибор. Интенсивность свечения прямо пропорциональна уровню расхода кислорода и регистрируется в единицах роста (GU). Система ВАСТЕС MGIT 960 расценивает пробирку как положительную, если количество живых микроорганизмов в ней достигло 100 000 на 1 мл среды (GU > 75). Пробирка инкубируется при температуре 37 °С с последующим анализом.

Для определения бактериостатического действия соединений **8–10**, а также веществ сравнения (изониазид, гидразид никотиновой кислоты, тозилгидразид) готовили исходные растворы в воде и добавляли в пробирки MGIT в количествах, обеспечивающих получение конечной концентрации 0.1 мкг·мл<sup>-1</sup> среды. Опыты проводили методом серийных разбавлений на штамме *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Культуру лабораторного штамма взвешивали на электронных весах и навеску в количестве 10 мг помещали в фарфоровую ступку, тщательно растирали и готовили суспензию культуры по бактериальному стандарту мутности — 100 млн микробных тел в 1 мл (10 ед.). Полученную суспензию в количестве 0.1 мл засеивали в пробирки BBL, содержащие жидкую питательную среду и 5.0 мл раствора исследуемого соединения (для каждого разведения) и устанавливали в прибор. Наличие роста микобактерий или отсутствие такового прибор регистрировал ежедневно в течение 11 или 41 суток. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли как наименьшую концентрацию, при которой рост *M. Tuberculosis* задерживался на 1 сутки по сравнению с изониазидом.

В качестве контроля использовали индивидуальные пробирки со средой радиометрической системы ВАСТЕС MGIT 960 с культурой микроорганизмов без содержания химических соединений, а также с физиологическим раствором. Всегда для сравнения проводили аналогичные исследования с изониазидом. МИК изониазида по отношению к использованному штамму составил 0.5 мкг·мл<sup>-1</sup>. Все пробирки инкубировали при 37 °С в приборе. Результаты приведены в таблице 2.

**Сравнительные эксперименты по изучению антимикробной активности** пиридиноилгидразонов димефосфона **8a,b**, димефосфона и изониазида изучали *in vitro* на штаммах бактерий *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi B* и грибка из рода кандиды — *Candida Albicans*. Соединения разводили так, чтобы их конечные концентрации (1 : 50, 1 : 100, 1 : 1000 и 1 : 10000) получились в пробирках, содержащих по 1 мл взвеси суточной культуры микроорганизмов, после смешивания с 1 мл каждого испытуемого раствора. Через 2 и 24 ч с помощью платиновой петли делали высевы в пробирки, содержащие по 5 мл питательной среды. Пробирки термостатировали при 37 °С. Индикатором антимикробной активности служило отсутствие роста в пробирке. Контролем служили посе́вы микробных культур, контактировавшие с аналогичным объемом дистиллированной воды. Полученные данные приведены в табл. 3, 4

**Острую воспалительную реакцию** воспроизводили субплантарным введением крысам 0.1 мл 1%-ного раствора каррагинина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха)<sup>32</sup>. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы (плетизмометрически). В исследовании использовано 80 белых крыс (семь опытных групп и одна контрольная группа, по 10 животных в каждой группе в каждом эксперименте). Водные растворы веществ

вводили внутривенно за 1 ч до введения каррагинина в следующих дозах: **8a** 800, 400 и 200 мг·кг<sup>-1</sup>; димефосфона 240 мг·кг<sup>-1</sup>; раствор смеси димефосфона (240 мг·кг<sup>-1</sup>) и изониазида (160 мг·кг<sup>-1</sup>); изониазида (42.5 мг·кг<sup>-1</sup>) и контроль (дистиллированная вода, 0.1 мл). Противовоспалительный эффект, оцениваемый по уменьшению отека, выражали в процентах к контролю.

### Список литературы

1. А. О. Визель, Р. С. Гараев, *Димефосфон. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора*, Печать-сервис-XXI-век, Казань, 2011, 189 с.
2. В. Г. Малышев, И. В. Федоскин, *Применение димефосфона в медицине (фармаколитические, патогенетические и клинические аспекты)*, Наука, Москва, 2008, 172 с.
3. В. Г. Малышев, И. В. Федоскин, *Влияние димефосфона на гомеостаз организма*, Наука, Москва, 2007, 172 с.
4. (а) М. В. Сундукова, А. Р. Мутина, О. С. Дружинина, А. И. Скоринкин, *Журн. мембран. клеточ. биол.*, 2010, **27**, 202 [M. V. Sundukova, A. R. Mutina, A. I. Skorinkin, O. S. Druginina, *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*, 2010, **27**, 226]; (б) V. V. Syakaev, E. Kh. Kazakova, J. E. Morozova, Y. V. Shalaeva, S. K. Latypov, A. I. Kononov, *J. Colloid Interface Sci.*, 2012, **370**, 19; (в) И. Х. Валеева, А. Ф. Титоренко, В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина, *Экспер. и клин. фармакол.*, 2011, **74**, 13 [I. Kh. Valeeva, A. F. Titarenko, L. E. Ziganshina, *Eksper. i Klinich. Farmakolog.*, 2011, **74**, 13].
5. (а) Л. Д. Раснецов, Я. Ю. Шварцман, О. К. Яшнова, Н. Б. Мельникова, О. В. Петрякова, И. В. Гуляев, Пат. РФ № 2322240 (2008), *Бюл. изобрет.*, 2008, № 11 [L. D. Rasnetsov, I. Y. Shartsman, O. K. Yashinova, N. B. Melnikova, O. V. Petrakova, I. V. Gulayev, Pat. RF No. 2322240]; (б) А. Е. Большакова, А. Л. Боришпольский, Г. Ю. Князькин, Н. Б. Мельникова, И. В. Полухин, О. В. Полухин, И. П. Пьянзина, Пат. РФ № 2442591 (2012), *Бюл. изобрет.*, 20.02.2012; (в) С. Г. Фаттахов, Д. Н. Мингалеев, М. А. Сафин, В. С. Резник, И. Н. Залялов, М. Я. Трмасов, А. И. Коновалов, А. А. Визель, Пат. РФ № 2281939 (2006), *Бюл. изобрет.*, 2006, № 26; (д) Р. Ф. Тумакаев, Пат. РФ № 391106 (2008), *Бюл. изобрет.*, 2008, № 11; (е) Р. Ф. Тумакаев, Д. С. Гусева, Р. С. Гараев, *Экспер. и клин. фармакол.*, 2010, **73**, 41 [R. F. Tumakaev, D. S. Guseva, R. S. Garaev, *Eksper. i Klinich. Farmakolog.*, 2010, **73**, 41 (in Russian)].
6. Р. С. Гараев, Л. Н. Залялютдинова, А. Г. Овчинникова, А. О. Визель, Л. И. Щукина, в «Сб. аннотир. отчетов по НИР, выполненных членами АН РТ по планам приоритетных фундамент. и прикл. исслед. АН РТ на период 2001—2005. Этап 2004 г.», Изд-во ФЭН АН Республики Татарстан, Казань, 2005, **1**, № 2, с. 92.
7. Р. С. Гараев, Л. Н. Залялютдинова, А. Г. Овчинникова, Л. Р. Кашапов, А. О. Визель, Л. И. Щукина, в сб. «Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Я. В. Костина», Изд-во «Общество, здоровье, лекарство», Саранск, 2005, с. 37.
8. В. Ф. Миронов, Д. А. Татаринов, Т. А. Баронова, А. И. Коновалов, А. А. Костин, В. И. Крыштоб, Пат. РФ № 2374260 (2009), *Бюл. изобрет.*, 2009, № 23.
9. D. A. Tatarinov, V. F. Mironov, T. A. Baronova, A. A. Kostin, D. V. Krivolapov, V. I. Buzykin, I. A. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, 2010, **20**, 86.
10. Д. А. Татаринов, В. Ф. Миронов, А. А. Костин, Т. А. Баронова, Б. И. Бузыкин, *Журн. общ. химии*, 2010, **80**,

- 1211 [D. A. Tatarinov, V. F. Mironov, A. A. Kostin, T. A. Baronova, B. I. Buzykin, *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)*, 2010, **80**, 1211].
11. Д. А. Татаринов, В. Ф. Миронов, А. А. Костин, Т. А. Баронова, Б. И. Бузыкин, *Журн. орган. химии*, 2010, **46**, 1103 [D. A. Tatarinov, V. F. Mironov, A. A. Kostin, T. A. Baronova, B. I. Buzykin, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2010, **46**, 1103].
12. D. A. Tatarinov, V. F. Mironov, A. A. Kostin, A. V. Nemtarev, T. A. Baronova, B. I. Buzykin, Yu. G. Elistratova, *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Rel. Elem.*, 2011, **186**, 694.
13. Д. А. Татаринов, А. А. Костин, Т. А. Баронова, А. Б. Добрынин, Е. В. Миронова, Д. Б. Криволапов, Б. И. Бузыкин, В. Ф. Миронов, *Журн. орган. химии*, 2013, **49**, 534. [D. A. Tatarinov, A. A. Kostin, T. A. Baronova, A. B. Dobrynin, E. V. Mironova, D. B. Krivolapov, B. I. Buzykin, V. F. Mironov, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2013, **49**, 516].
14. Т. А. Баронова, А. В. Немтарев, В. Ф. Миронов, А. Б. Добрынин, Б. И. Бузыкин, *Тезисы II Всерос. научн. конф. «Успехи синтеза и комплексообразования», посвящ. 95-летию со дня рожд. проф. Н. С. Простакова*, Москва, 2012, ч. 2, с. 74.
15. И. И. Семина, Е. В. Шиловская, Н. А. Тихонова, А. З. Байчурина, Р. И. Тарасова, Р. С. Гараев, *Хим.-фарм. журн.*, 2002, **36**, 3 [I. I. Semina, E. V. Shilovskaya, N. A. Tikhonova, A. Z. Baichurina, R. I. Tarasova, R. S. Garaev, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 2002, **36**, 55].
16. И. И. Семина, Е. В. Шиловская, Р. И. Тарасова, А. З. Байчурина, В. А. Павлов, Н. А. Тихонова, И. Х. Валеева, Р. С. Гараев, *Хим.-фарм. журн.*, 2002, **36**, № 4, 3 [I. I. Semina, E. V. Shilovskaya, R. I. Tarasova, A. Z. Baichurina, V. A. Pavlov, N. A. Tikhonova, I. Kh. Valeeva, R. S. Garaev, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 2002, **36**, 172].
17. А. В. Сыроешкин, Н. А. Степанова, П. И. Попов, А. В. Бальшев, Т. В. Плетнева, *Суд.-мед. эксперт.*, 2009, 28.
18. Г. П. Беспямятнов, Ю. А. Кротов, *Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде*, Химия, Ленинград, 1985, с. 157.
19. (a) S. Rollas, Ş. G. Küçükgüzel, *Molecules*, 2007, **12**, 1910; (b) R. Sinha, U. V. Singh Sara, R. L. Khlosa, J. Stables, J. Jain, *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 1499; (c) M. Georgieva, A. Bijeve, I. Nikolova, *Pharmacia*, 2012, **59**, 10; (d) I. Lessigiarska, I. Pajeva, P. Prodanova, *Med. Chem.*, 2012, **8**, 462; (e) Beena, D. S. Rawat, *Med. Res. Rev.*, 2013, **33**, 693; (f) S. Ellis, D. S. Kalinowski, L. Leotta, M. L. H. Huang, P. Jelfs, V. Sintchenko, D. R. Richardson, J. A. Triccas, *Mol. Pharmacol.*, 2014, **85**, 269.
20. (a) ГОСТ 12.1.007-76. *Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности*; (b) А. А. Кулаков, Н. В. Кремлев, *Практикум по общей токсикологии*, Изд-во «Экоцентр», Казань, 2004, 116 с.
21. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, 416 с.
22. (a) Б. И. Бузыкин, В. Н. Набиуллин, Р. С. Гараев, Р. В. Честнова, Л. Р. Кашапов, Р. Ш. Валиев, В. Ф. Миронов, *Хим.-фарм. журн.*, 2013, **47**, 84 [B. I. Buzykin, V. N. Nabiullin, R. S. Garaev, R. V. Chestnova, L. R. Kashapov, R. Sh. Valiev, V. F. Mironov, *Pharm. Chem. J.*, 2013, **47**, 35]; (b) Р. С. Гараев, Б. И. Бузыкин, Л. Р. Кашапов, В. Н. Набиуллин, Л. Р. Ульянина, Д. А. Ильин, *Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии»*, Изд-во Фолиум, Казань, 2012, с. 45; (c) Л. Р. Кашапов, Р. В. Честнова, Б. И. Бузыкин, Р. С. Гараев, В. Н. Набиуллин, Р. Ш. Валиев, *Там же*, с. 84.
23. L. Schärer, J. P. Smith, *Ann. Intern. Med.*, 1969, **71**, 1113.
24. M. A. Steele, R. F. Burk, R. M. Dez Prez, *Chest.*, 1991, **99**, 465.
25. (a) W. M. Benson, P. L. Stefko, M. D. Roe, *Amer. Rev. Tubercul.*, 1952, **65**, 376.
26. (a) С. П. Булавин, *Фармакологическая характеристика тубазида*, Бюлл. ВИЭВ, Москва, 1982, (48), 61; (b) М. П. Беленький, М. А. Витолина, *Изв. АН Латв. ССР*, 1954, **2**, 96–104.
27. R. V. Sidhaye, A. E. Dhanawade, K. Manasa, G. Aishwarya, *Curr. Pharma Res.*, 2011, **1**, 135.
28. F. H. Herbert, *J. Org. Chem.*, 1952, **17**, 1653.
29. Р. У. Хабриев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва, 2005, 832 с.
30. Л. М. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград, 1963, 152 с.
31. M. Chitra, N. Muthusudha, R. Sasikala, *Ancient Sci. Life*, 2003, **23**, 79.
32. C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Ther.*, 1962, **111**, 544.

Поступила в редакцию 24 марта 2014;  
после доработки — 5 мая 2014