

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**1** (65)

ЯНВАРЬ – МАРТ 2019 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2019

В. К. Ю<sup>1</sup>, А. Е. МАЛМАКОВА<sup>1</sup>, П. ДАУЛЕТБАЙ<sup>1</sup>,  
К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>1</sup>, С. С. ЖУМАКОВА<sup>1</sup>, М. К. АМИРКУЛОВА<sup>2</sup>,  
Э. М. САТБАЕВА<sup>2</sup>, Д. М. КАДЫРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,

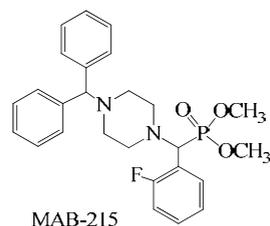
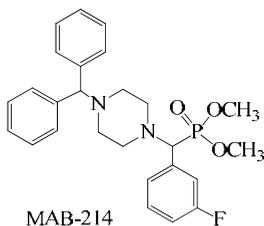
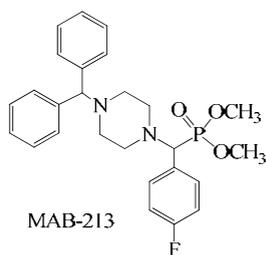
<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
Алматы, Республика Казахстан

## НОВЫЕ ФОСФОРООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

**Аннотация.** При поиске новых классов соединений с высокой биологической активностью и низкой токсичностью диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*- и *o*-фторфенил)метил]фосфонаты, синтезированные в условиях «one-pot» реакции Кабачника-Филдса взаимодействием 1-бензгидрилпиперазина, диметилфосфита и *n*-, *m*- или *o*-фторбензальдегида, изучены на двух моделях местно анестезирующей активности. Оказалось, что синтезированные фторсодержащие  $\alpha$ -аминофосфонаты в разной степени вызывают инфильтрационную и проводниковую анестезию и менее токсичны в сравнении с эталонными препаратами – тримекаином, лидокаином и новокаином. Показано, что аминофосфонат с фтором в *o*-положении оказался самым активным на моделях инфильтрационной и проводниковой анестезии, *m*-изомер – менее активным, *n*-изомер занимает промежуточное положение.

**Ключевые слова:** фторсодержащие  $\alpha$ -аминофосфонаты, биологическая активность, инфильтрационная и проводниковая анестезия, острая токсичность, местные анестетики.

**Введение.** Аминофосфонаты являются ценными соединениями как кандидаты для разработки на их основе лекарственных препаратов [1-5]. Большой объем исследований по синтезу и биологической активности  $\alpha$ -аминофосфонатов был проведен в течение последних лет [6-20], но мало внимания уделено синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов, несущих фтор [3]. Учитывая, что фтор обладает особыми биомиметическими, электроотрицательными и липофильными эффектами, введение его в молекулу органического соединения может привести к глубоким и неожиданным изменениям в биологической активности. Представляет интерес синтез новых аминофосфонатов, содержащих в своей структуре фтор, и исследование их биологической активности. Нами синтезированы новые 4-бензгидрилпиперазиновые  $\alpha$ -аминофосфонаты в условиях «one-pot» реакции Кабачника-Филдса – кипячением смеси 1-бензгидрилпиперазина, диметилфосфита и *n*-, *m*- или *o*-фторбензальдегида и установлено их строение на основании анализа спектральных данных (ИКС и спектроскопии ЯМР) [21]:



В задачу сообщения входил анализ результатов биологических исследований диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*- и *o*-фторфенил)метил]фосфоната и установление влияния положения атома фтора (*n*-, *m*- или *o*-) в фенильном кольце на биологическое действие.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*- и *o*-фторфенил) метил]-фосфонаты под лабораторными шифрами MAB-213, MAB-214 и MAB-215 изучены на местноанестезирующую активность и острую токсичность согласно общепринятым рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств и новых фармакологических веществ [22-24]. Данные сопоставлялись с показателями применяемых анестетиков - лидокаина, новокаина и тримекаина (препараты сравнения).

Острая токсичность изучена на 18 мышах одного вида, пола, возраста, весом 18-22 г, разделенных на серии по 6 животных в каждой, находившихся на стандартной диете в условиях вивария университета (предварительный карантин 14 дней). Контрольные и опытные группы содержались в идентичных условиях. Острая токсичность определена путем однократного подкожного введения 4% водных растворов исследуемых соединений и препаратов сравнения.

Исследования инфльтрационной анестезии проведены на морских свинках-самцах, массой 200,0-250,0 г. В область спины каждого животного, предварительно удалив с него волосяной покров, в 4 точки (по углам квадрата со стороной 3 см) внутрикожно вводили в объеме 0,2 мл изотонические растворы изучаемых соединений и эталонных препаратов. Местноанестезирующая активность оценена 6-8 раз для каждой из выбранных концентраций. Чувствительность в месте введения определена прикосновением притупленной инъекционной иглой сериями по 6 прикосновений с промежутками через каждые 5 мин в течение 30 мин. Определена глубина анестезии, выраженная в «индексах анестезии» (среднее из 6 опытов, максимальный индекс 36), длительность полной анестезии и общая продолжительность анестезирующего эффекта.

Для изучения проводниковой анестезии использован модифицированный метод отдергивания хвоста (*tail-flick*) на крысах. Принцип метода

заключается в регистрации латентного периода отдергивания хвоста при термическом воздействии на среднюю часть сфокусированном пучком света от оптоэлектронного анализатора ТФ-003 до и после анестезии. Он позволяет определить продолжительность полной анестезии и общую продолжительность анестезирующего действия соединения. Активность соединений и препаратов сравнения изучена в 1% растворах. Каждая серия опытов проведена на 6 животных. Результаты исследований обработаны статистически.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На модели инфильтрационной анестезии наиболее активными являются МАВ-213 (*n*-изомер) и МАВ-215 (*o*-изомер) (таблица 1). Они вызывают глубокую анестезию (индекс анестезии), в 0,25% растворах проявляют максимальный эффект, определяемый по методике Бюльбринга-Уэйда. Индексы анестезии МАВ-213 и МАВ-215 равны 36 и превышают соответствующие показатели тримекаина в 1,2 раза, лидокаина в 1,5 раза и новокаина в 1,44 раза. МАВ-214 (*m*-изомер) по показателю индекса анестезии превышает новокаин и лидокаин, немного уступая тримекаину.

Таблица 1 – Активность и длительность действия 0,25% растворов МАВ-213-215 и препаратов сравнения при инфильтрационной анестезии

Соединения	Индекс анестезии M±t		Длительность полной анестезии, мин.		Продолжительность действия, мин.	
МАВ-213	36,0±0	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,001	60,0±9,95	P1<0,001 P2<0,002 P3<0,02	114,16±2,13	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
МАВ-214	30,0±6,02	P1<0,05 P2<0,05 P3<0,05	59,16±5,4	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	102,5±7,18	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
МАВ-215	36,0±0	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,001	70,83±4,74	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	124,16±3,28	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
Тримекаин	32,1±1,5		20,0±1,7		38,3±10,5	
Лидокаин	23,1±0,9		14,2±0,8		30,8±0,8	
Новокаин	25,±1,0		10,0±1,2		29,1±1,5	
<p><i>Примечание:</i> p<sub>1</sub> – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; p<sub>2</sub> – по сравнению с лидокаином; p<sub>3</sub> – по сравнению с новокаином.</p>						

Полная чувствительность кожи морских свинок (полная анестезия) при испытании МАВ-213 восстанавливается через 60 мин, что в 3,0; 4,2 и в 6 раз медленнее соответственно, чем при применении тримекаина, лидокаина и новокаина. Соединение МАВ-215 в этой серии опытов действует дольше

в 3,5; 4,9 и 7,0 раз, чем тримекаин, лидокаин и новокаин соответственно. Длительность действия МАВ-213 составляет 114, 16 мин, тримекаин, лидокаин и новокаин действуют короче в 2,9; 3,7; и 3,9 раза соответственно МАВ-215 статистически достоверно превосходит препараты сравнения по этому показателю: тримекаин в 3,24 раза, лидокаин и новокаин соответственно в 4,0 и 4,2 раза. МАВ-214 статистически достоверно превосходит по показателю длительности полной анестезии тримекаин примерно в 3 раза, лидокаин в 4,16 и новокаин примерно в 5 раз. Соединение МАВ-214 превышает также и по параметру общей продолжительности действия все препараты сравнения. Длительность действия МАВ-214 составляет 102,5 мин. Общая продолжительность действия, вызываемая МАВ-214, в 2,67, длительнее, чем у тримекаина, в 3,32 раза, чем у лидокаина и в 3,52, чем у новокаина. Все три изомера вызывают полную и общую инфильтрационную анестезию продолжительностью большую, чем у препаратов сравнения. Аминофосфонат с фтором в *o*-положении оказался самым активным.

Результаты изучения проводниковой анестезии МАВ-213-215 и препаратов сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Активность МАВ-213-215 и препаратов сравнения при проводниковой анестезии

Соединения и препараты сравнения	Длительность полной анестезии, мин		Общая продолжительность действия, мин	
МАВ-213	17,5±5,57	P1<0,02 P2<0,005 P3<0,05	92,5±9,84	P1< 0,05 P2< 0,05 P3<0,02
МАВ-214	30,0±6,73	P1<0,05 P2<0,05 P3 <0,05	117,5±4,62	P1<0,002 P2<0,05 P3<0,001
МАВ-215	50,0±10,0	P1<0,05 P2<0,05 P3<0,05	172,5±8,2	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
Тримекаин	47,3±8,4		56,9±12,8	
Лидокаин	65,0±18,4		90,8±18,4	
Новокаин	35,2±7,1		42,3±13,6	
<p><i>Примечания:</i> p<sub>1</sub> – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; p<sub>2</sub> – по сравнению с лидокаином; p<sub>3</sub> – по сравнению с новокаином.</p>				

Полную проводниковую анестезию в разной степени вызывают все три аминофосфоната. Довольно выраженную активность в этой серии опытов оказывает соединение МАВ-215 (*o*-изомер). По длительности полной анестезии оно несколько превышает соответствующие показатели тримекаина и новокаина и соответствует по этому параметру лидокаину (p<0,05). По продолжительности полной анестезии 1% раствор МАВ-214 (*m*-изомер) действует несколько короче, чем все параметры сравнения (p<0,05). Наиме-

нее активным в этой серии опытов оказалось соединение МАВ-213(*n*-изомер). 1% растворы МАВ-213 по показателю полной анестезии уступают тримекаину, лидокаину и новокаину. Общая продолжительность анестезии МАВ-215 длительнее, чем у всех препаратов сравнения. Общая продолжительность действия МАВ-215 превышает таковую тримекаина в 3 раза, лидокаина в 1,9 раза, а также новокаина в 4 раза. МАВ-214 по длительности анестезирующего действия превышает соответствующие показатели тримекаина и новокаина приблизительно в 2,6 раза и соответствует по этому параметру лидокаину, хотя показатели общей продолжительности действия у него выше, чем у лидокаина, однако разница статистически недостоверна. МАВ-213 действует несколько слабее перечисленных выше препаратов. Общая продолжительность его действия соответствует таковой лидокаина и несколько превышает соответствующий показатель тримекаина. В растворах указанной концентрации это соединение действует длительнее, чем новокаин в 2,19 раза, следовательно, все испытанные соединения оказали в разной степени выраженное действие при проводниковой анестезии, наибольшая активность отмечена у МАВ-215, в молекуле которого фтор находится в *o*-положении.

Оказалось, что диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*- и *o*-фторфенил)метил]фосфонаты относятся к менее токсичным веществам, чем препараты сравнения (таблица 3). МАВ-213 менее токсичнее новокаина в 1,3 раза, лидокаина – в 2,7 раза и тримекаина - в 1,66 раза. МАВ-214 в сравнении с новокаином в 1,69 раз менее токсичнее с лидокаином - 3,54 раза, с тримекаином - в 2,17 раза. МАВ-215 показал токсичность в 1,19 раза меньшую таковой новокаина, в 2,5 раза лидокаина и 1,53 раза тримекаина.

Таблица 3 – Остра токсичность (ЛД<sub>50</sub>) МАВ-213-215 и препаратов сравнения в

Соединения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	P-коэффициент корреляции
МАВ-213	624,9±20,9	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
МАВ-214	815±16,5	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
МАВ-215	575±13,8	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
Тримекаин	375±3,1	
Лидокаин	230±35,7	
Новокаин	480±1,0	

Самым токсичным из трех изомеров оказался *o*-изомер, затем по этому показателю следует *n*-изомер. *m*-Изомер (МАВ-214) низкотоксичный.

Таким образом, диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*- и *o*- фтор-фенил)метил]фосфонаты в разной степени вызывают инфильтрационную и проводниковую анестезию и менее токсичны в сравнении с эталонными препаратами – тримекаином, лидокаином и новокаином. Показано, что аминофосфонат с фтором в *o*-положении оказался самым активным на обеих моделях – инфильтрационной и проводниковой, анестезии, *m*-изомер – менее активным, *n*-изомер занимает промежуточное положение.

*НИР выполнены в рамках грантового проекта №AP05131025/ГФ5 «Направленный дизайн превентивных средств и/или адаптогенов для растений в ряду элементоорганических систем» лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова».*

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Keniche A., Mezrai A., Kajima Mulengi J. Synthesis of a Novel Class of Phosphonoaziridines as Interesting Antibacterial Agents // The Open Conference Proceedings Journal. – 2011. – N 2. – P. 28-35.
- [2] Bala Krishna A., Veera Narayana Reddy M., Chandra Shekar Reddy G., Satheesh Krishna B., Nayak S.K., Suresh Reddy C. Synthesis, anti-oxidant and anti-bacterial properties of diethyl (4-fluoro-3-nitro phenylamino) (substituted phenyl) methyl phosphonates // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2010. – Vol. I, Issue 3. – P. 873-882.
- [3] Bao-An Song, Yang-Lan Wu, Song Yang, De-Yu Hu, Xiang-Qiong He, Lin-Hong Jin. Synthesis and bioactivity of  $\alpha$ -aminophosphonates containing fluorine // Molecules. – 2003. – N 8. – P. 186-192.
- [4] Onița, N., Șișu I., Penescu M., LorinPurcarea, V., Kurunczi, L. Synthesis, characterization and biological activity of some alpha-aminophosphonates // Farmacia. – 2010. – Vol. 58, N 5. – P. 531-545.
- [5] Maier L., Diel P.J. Organic phosphorus compounds 941 preparation, physical and biological properties of amino-aryl methyl phosphonic and phosphonous acids // Phosphor. Sulfur Silicon. – 1991. – Vol. 57. – P. 57-64.
- [6] Ashraf A. Sediek, Mohamed S. Mudarris, Abeer A. Shaddy. One-pot three-component Kabachnik-Fields reaction: Synthesis of novel  $\alpha$ -aminophosphonates containing thiazolopyrazole moiety // Life Science Journal. – 2014. – Vol. 11, N 5. P. 9-16.
- [7] Bhagat S., Chakraborti A.K. An extremely efficient three-component reaction of aldehydes/ketones, amines, and phosphites (Kabachnik-Fields reaction) for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates catalyzed by magnesium perchlorate // Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72, N 4. P. 1263-1270.
- [8] Nicolae Onița, Ioana Șișu, Mircea Penescu, Victor Lorin Purcarea, Ludovic Kurunczi. Synthesis, characterization and biological activity of some  $\alpha$ -aminophosphonates // Farmacia. – 2010. – Vol. 58, N 5. – P. 531-545.
- [9] Veera Narayana Reddy M., Annar S., Bala Krishna A., Chandra Sekhar Reddy G., Suresh Redd C. Tetramethyl guanidine (TMG) catalyzed synthesis of novel  $\alpha$ -amino phosphonates by one-pot reaction // Org. Commun. – 2010. – P. 39-44.
- [10] Ibrahim El Sayed, Salah M. El Kosy, Mohamed F. Abdel Magied, Mohamed A. Hamed, Ahmed Abdel Aleem El Gokha, Mostafa M. Abd El-Sattar. One-pot synthesis of novel  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives containing a pyrazole moiety // Journal of American Science. – 2011. – Vol. 7, N 9. – P. 604-608.
- [11] Topashka-Ancheva M., Todorov P., Gerasimova Ts., Naydenova E. Genotoxic and anti-proliferative effects of recent synthesized Hydantoin-phosphonic derivatives // Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy. – 2011. – Vol. 46, N 2. – P. 191-196.

- [12] Foss Jr F.W., Snyder A.H., Davis M.D., Rouse M., Okusa M.D., Lynch K.R., MacDonald T.L. Synthesis and biological evaluation of  $\gamma$ -aminophosphonates as potent, sub-type selective sphingosine 1-phosphate receptor agonists and antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, N 2. – P. 663-677.
- [13] Hudson H., Ismail F., Pianka M. Organophosphorus compounds as potential fungicides. Part VI. 1 Preparation, characterization, and biological activity of analogues and derivatives of 1-aminopropanephosphonic acid // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – 2001. – N 173. – P. 143-162.
- [14] Kleszczyńska H., Sarapuk J. New Aminophosphonates with antioxidative activity // *Cell. & Mol. Biol. Lett.* – 2001. – N 6. – P. 83-91.
- [15] Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. Preparation of peptidic  $\alpha$ -hydroxyphosphonates a new class of transition state analog renin inhibitors // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – N 31. – P. 5587-5590.
- [16] Chen R.-Y., Mao L.-J. Synthesis and antitumor activity of novel -substituted aminomethyl-phosphonates // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – 1994. – N 89. P. 97-104.
- [17] Kumar B.S., Sankar A.U.R., Suresh Reddy C., Nayak S.K., Naga Raju C. Synthesis, and antimicrobial activity of 2,10-dichloro-6- substituted aminobenzyl-12H-dibenzo [d, g][1,3,2]dioxaphosphocin- 6-oxides // *Arkivoc.* – 2007. – N 13. – P. 155-166.
- [18] Zahra Rezaei, Soghra Khabnadideh, Kamiar Zomorodian, Keyvan Pakshir, Setareh Nadali, Nadia Mohtashami, Ehsan Faghhi Mirzaei. Design, synthesis, and antifungal activity of new  $\alpha$ -aminophosphonates // *International Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 678101. – 11 p. – doi 10.1155/2011/678101
- [19] Jin L., Song B., Zhang G. et al. Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of N-(benzothiazole-2-yl)-1-(fluorophenyl)-O,O-dialkyl- $\alpha$ -aminophosphonates // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2006. – Vol. 16, N 6. – P. 1537-1543.
- [20] Saidi M.R., Azizi N. A new protocol for a one-pot synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates by reaction of imines prepared in situ with trialkylphosphites // *Synlett.* – 2002. – N 8. – P. 1347-1349.
- [21] Malmakova A.Ye., Akhmetsadyk O., Dalzhanova G.A., Seylkhanov T.M., Praliyev K.D., Berlin K.D., Yu V.K. Fluorophenyl-containing  $\alpha$ -aminophosphonates: synthesis and structure // *Хим. журн. Казахстана.* – 2018. – № 1(61). – С. 92-99.
- [22] Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ: Методическое пособие. – Алматы, 2000. – 186 с.
- [23] Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- [24] Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 257 с.

## REFERENCES

- [1] Keniche A., Mezrai A., Kajima Mulengi J. Synthesis of a Novel Class of Phosphonoaziridines as Interesting Antibacterial Agents // *The Open Conference Proceedings Journal.* 2011. N 2. P. 28-35.
- [2] Bala Krishna A., Veera Narayana Reddy M., Chandra Shekar Reddy G., Satheesh Krishna B., Nayak S.K., Suresh Reddy C. Synthesis, anti-oxidant and anti-bacterial properties of diethyl (4-flouro-3-nitro phenylamino) (substituted phenyl) methyl phosphonates // *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* 2010. Vol. I. Issue 3. P. 873-882.
- [3] Bao-An Song, Yang-Lan Wu, Song Yang, De-Yu Hu, Xiang-Qiong He, Lin-Hong Jin. Synthesis and bioactivity of  $\alpha$ -aminophosphonates containing fluorine // *Molecules.* 2003. N 8. P. 186-192.
- [4] Onița N., Șișu I., Penescu M., Lorin Purcarea V., Kurunzi L. Synthesis, characterization and biological activity of some alpha-aminophosphonates // *Farmacia.* 2010. Vol. 58, N 5. P. 531-545.
- [5] Maier L., Diel P.J. Organic phosphorus compounds 941 preparation, physical and biological properties of amino-arylmethylphosphonic-and-phosphonous acids // *Phosphorus, Sulfur Silicon.* 1991. Vol. 57. P. 57-64.

[6] Ashraf A. Sediek, Mohamed S. Mudarris, Abeer A. Shaddy. One-pot three-component Kabachnik-Fields reaction: Synthesis of novel  $\alpha$ -aminophosphonates containing thiazolylpyrazole moiety // *Life Science Journal*. 2014. Vol. 11, N 5. P. 9-16.

[7] Bhagat S., Chakraborti A.K. An extremely efficient three-component reaction of aldehydes/ketones, amines, and phosphites (Kabachnik-Fields reaction) for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates catalyzed by magnesium perchlorate // *Journal of Organic Chemistry*. 2007. Vol. 72, N 4. P. 1263-1270.

[8] Nicolae Onița, Ioana Șișu, Mircea Penescu, Victor Lorin Purcarea, Ludovic Kurunczi. Synthesis, characterization and biological activity of some  $\alpha$ -aminophosphonates // *Farmacia*. 2010. Vol. 58, N 5. P. 531-545.

[9] Veera Narayana Reddy M., Annar S., Bala Krishna A., Chandra Sekhar Reddy G., Suresh Redd C. Tetramethyl guanidine (TMG) catalyzed synthesis of novel  $\alpha$ -amino phosphonates by one-pot reaction // *Org. Commun*. 2010. P. 39-44.

[10] Ibrahim El Sayed, Salah M. El Kosy, Mohamed F. Abdel Magied, Mohamed A. Hamed, Ahmed Abdel Aleem El Gokha, Mostafa.M.Abd El-Sattar. One-pot synthesis of novel  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives containing a pyrazole moiety // *Journal of American Science*. 2011. Vol. 7, N 9. P. 604-608.

[11] Topashka-Ancheva M., Todorov P., Gerasimova Ts., Naydenova E. Genotoxic and anti-proliferative effects of recent synthesized Hydantoin-phosphonic derivatives // *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*. 2011. Vol. 46, N 2. P. 191-196.

[12] Foss Jr F.W., Snyder A.H., Davis M.D., Rouse M., Okusa M.D., Lynch K.R., MacDonald T.L. Synthesis and biological evaluation of  $\gamma$ -aminophosphonates as potent, sub-type selective sphingosine 1-phosphate receptor agonists and antagonists // *Bioorg. Med. Chem*. 2007. Vol. 15, N 2. P. 663-677.

[13] Hudson H., Ismail F., Pianka M. Organophosphorus compounds as potential fungicides. Part VI.1 Preparation, characterization, and biological activity of analogues and derivatives of 1-aminopropanephosphonic acid // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 2001. N 173. P. 143-162.

[14] Kleszczyńska H., Sarapuk J. New Aminophosphonates with antioxidative activity // *Cell. & Mol. BiolLett*. 2001. N 6. P. 83-91.

[15] Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. Preparation of peptidic- $\alpha$ -hydroxyphosphonates a new class of transition state analog renin inhibitors // *Tetrahedron Lett*. 1990. N 31. P. 5587-5590.

[16] Chen R.-Y., Mao L.-J., Synthesis and antitumor activity of novel-substituted amino-methyl-phosphonates // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 1994. N 89. P. 97-104.

[17] Kumar B.S., Sankar A.U.R., Suresh Reddy C., Nayak S.K., Naga Raju C. Synthesis, and antimicrobial activity of 2,10-dichloro-6-substituted aminobenzyl-12H-dibenzo [d, g][1,3,2]dioxaphosphocin-6-oxides // *Arkivoc*. 2007. N 13. P. 155-166.

[18] Zahra Rezaei, Soghra Khabnadideh, Kamiar Zomorodian, Keyvan Pakshir, Setareh Nadali, Nadia Mohtashami, Ehsan Faghieh Mirzaei. Design, synthesis, and antifungal activity of new  $\alpha$ -aminophosphonates // *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 2011. Article ID 678101. 11 p. Doi 10.1155/2011/678101.

[19] Jin L., Song B., Zhang G. et al. Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of N-(benzothiazole-2-yl)-1-(fluorophenyl)-O,O-dialkyl- $\alpha$ -aminophosphonates // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16, N 6. P. 1537-1543.

[20] Saidi M.R., Azizi N. A new protocol for a one-pot synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates by reaction of imines prepared in situ with trialkylphosphites // *Synlett*. 2002. N 8. P. 1347-1349.

[21] Malmakova A.Ye., Akhmetsadyk O., Dalzhanova G.A., Seylkanov T.M., Praliyev K.D., Berlin K.D., Yu V.K. Fluorophenyl-containing  $\alpha$ -aminophosphonates: synthesis and structure // *Him. zhurn. Kazhastana*. 2018. N 1(61). P. 92-99.

[22] Kuzdenbaeva R.S., Rahimov K.D., Shin S.N., Chukanova G.N. Doklinicheskoe izuchenie mestnoanestezirujushhej aktivnosti novyh biologicheskii aktivnyh veshhestv: Metodicheskoe posobie. Almaty, 2000. 186 p.

[23] Mironov A.N., Bunatjan N.D. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. M.: Grif i K, 2012. 944 p.

[24] Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv. M., 2005. 257 p.

### Резюме

*В. К. Ю, А. Е. Малмакова, П. Даулетбай, Қ. Ж. Пиралиев,  
С. С. Жумакова, М. К. Амиркулова, Э. М. Сатбаева, Д. М. Қадырова*

### ПОТЕНЦИАЛДЫ АНЕСТЕТИКТЕР РЕТІНДЕГІ ЖАҢА ФОСФОРЛЫ ОРГАНИКАЛЫҚ ҚОСЫЛЫСТАР

Биологиялық белсенділігі жоғары және уыттылығы төмен қосылыстардың жаңа кластарын іздестіру кезінде Кабачник-Филдс реакциясының «one-pot» жағдайында 1-бензгидрилпиперазин, диметилфосфит және *n*-, *m*- немесе *o*-фторбензальдегид әрекеттесуімен синтезделген диметил[(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(*n*-, *m*-мен *o*-фторфенил)метил]фосфонаттар жергілікті анестезирлеуші белсенділіктің екі моделінде зерттелген. Синтезделген фтор құрамды  $\alpha$ -аминофосфонаттар түрлі дәрежеде инфильтрациялық және өткізгіштік анестезияға әкелген, сонымен бірге тримекаин, лидокаин мен новокаин сияқты эталонды препараттармен салыстырғанда уыттылығы аз болатындығы анықталған. *o*-Жағдайда фторы бар аминофосфонат инфильтрациялық және өткізгіштік анестезия модельдерінде ең белсенді болған. *m*-Изомер белсенділігі төмендеу, *n*-изомер белсенділігі екі изомердің аралық жағдайында болатындығы анықталған.

**Түйін сөздер:** фтор құрамды  $\alpha$ -аминофосфонаттар, биологиялық белсенділік, инфильтрациялық және өткізгіштік анестезия, өткір уыттылық, жергілікті анестетиктер.

### Summary

*V. K. Yu, A. Ye. Malmakova, P. Dauletbai, K. D. Praliyev,  
S. S. Zhumakova, M. K. Amirkulova, E. M. Satbayeva, D. M. Kadyrova*

### NOVEL PHOSPHORUS ORGANIC COMPOUNDS AS POTENTIAL ANESTHETICS

For searching the novel classes of compounds with high biological activity and low toxicity/fluorine containing  $\alpha$ -aminophosphonates synthesized in conditions of one-pot Kabachnik-Fields reaction by interaction of 1-benzhydrylpiperazine, dimethylphosphite and *p*-, *m*- or *o*-fluorobenzaldehyde, had been tested on two models of local anesthetic activity and acute toxicity. It had turned out that the fluorine-containing  $\alpha$ -aminophosphonates in varying degrees cause infiltration and conduction anesthesia and they are less toxic in comparison with the medicines as trimecain, lidocaine and novocaine. It had been shown that aminophosphonate with fluorine in the *o*-position is the most active in models of infiltration and conduction anesthesia, the *m*-isomer - less active, the *p*-isomer locates in an intermediate position.

**Key words:** fluorine-containing  $\alpha$ -aminophosphonates, biological activity, infiltration and conduction anesthesia, acute toxicity, local anesthetics.