

Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, И. Л. Никитина, Е. К. Алехин, А. К. Булгаков,
З. Г. Габидуллин

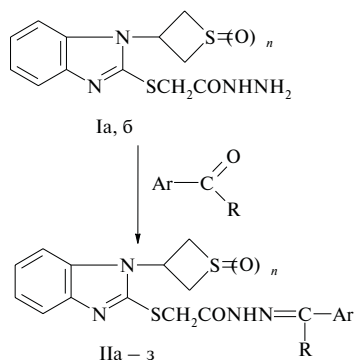
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРИЛМЕТИЛЕНГИДРАЗИДОВ (БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Проблема поиска средств, активирующих антитоксическую функцию печени, является весьма актуальной [1].

В продолжение наших исследований [2], а также с целью поиска гепатопротекторных соединений разработан способ синтеза арилметиленидгидразидов (бензимидазолил-2-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл.

При взаимодействии гидразидов 2-[1-(тиетанил-3)-(Ia) и 2-[1-(1,1-диоксотиеетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусных кислот (Iб) с ароматическими альдегидами и кетонами в среде этанола получены арилметиленидгидразиды 2-[1-(тиетанил-3)- (IIa – г) и 2-[1-(1,1-диоксотиеетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусных кислот (IIд – з) с выходами 46 – 96 %.



$n = 0$ (Ia, IIa – г), 2 (Iб, IIд – з); R = H (IIa – в, д – ж), CH₃ (IIг, з)
Ar = C₆H₃Br-5, OH-2 (IIa, д), C₆H₃OH-4, OCH₃-2 (IIб, е),
C₆H₄N(CH₃)₂-4 (II в, ж), C₆H₃(OH)₂-2,5 (IIг, з)

Синтезированные соединения IIa – з — это кристаллические порошки желтого цвета, нерастворимые в воде и трудно растворимые в органических растворителях; их физико-химические характеристики представлены в табл. 1.

Индивидуальность соединений IIa – з подтверждена методом ТСХ на пластинах Silufol с использованием в качестве подвижной фазы этанола. Пятна проявлялись в парах йода. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии (табл. 2, 3).

ИК-спектры арилметиленидгидразидов 2-(бензимидазолил-2-тио)уксусных кислот IIa, б, г, д, е содержат широкие полосы поглощения O–H и N–H связей в интервале 3096 – 3500 см⁻¹. Наличие остатка фенола подтверждается полосой поглощения валентных колебаний C–O связи в интервале 1200 – 1224 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектрах арилметиленидгидразидов IIв, ж, з наблюдаются сигналы протонов арилиденового за-

местителя в положении 2, сигналы остатков бензимидазола и тиогликолевой кислоты, а также характерные сигналы тиетанового цикла [3, 4]. Арилметиленидгидразиды 2-(бензимидазолил-2-тио)уксусных кислот могут существовать в виде четырех изомеров за счет поворотной изомерии вокруг гидразидной C–N связи и геометрической изомерии относительно C=N связи, но спектры ЯМР ¹H соединений IIв, ж, снятые в диметилформамиде и диметилсульфоксиде соответственно, показывают, что в указанных растворах существуют только два изомера. Поскольку в химических сдвигах SCH₂ и NH групп наблюдаются сильные отличия, аналогичные отличиям в гидразидах Ia, б [5], эти изомеры отнесены нами к Z,E-изомерам относительно гидразидной C–N-связи, что согласуется с литературными данными [6]. В отличие от гидразидов в данном случае преобладают E-изомеры, что объясняется копланарностью фрагмента C=N–N–C=O в гидразидах IIв, ж [6]. Необходимо отметить, что спектр гидразида IIз, снятый в диметилформамиде, содержит только один синглет SCH₂ группы при 4,40 м.д., что объясняется, по-видимому, образованием внутримолекулярных водородных связей между фенольным гидроксильным арилиденовым заместителем в положении 2 и кислородом остатка тиогликолевой кислоты.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры получены на спектрометре “Specord M-80” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой

Таблица 1
Характеристики арилметиленидгидразидов 2-[1-(тиетанил-3)- и 2-[1-(1,1-диоксотиеетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусных кислот (IIa – з)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула
IIa	96	201 – 203	0,77	Диметилформамид – вода	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ S ₂
IIб	69	208 – 210	0,67	Диметилформамид – вода	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂
IIв	76	195 – 197	0,62	Этанол	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂
IIг	82	226 – 228	0,61	Этанол	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂
IIд	64	238 – 240	0,87	Этанол	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₄ O ₄ S ₂
IIе	75	224 – 225	0,82	Этанол	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂
IIж	60	146 – 148	0,82	Диметилформамид – вода	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂
IIз	46	236 – 237	0,82	Диметилформамид – вода	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂

Данные ИК-спектров соединений Па, б, г, д, е (ν , см^{-1})

Соединение	=C-H деф.	C-O вал.	SO ₂ вал.	C=O вал., C=N вал., C=C вал., N-H деф.	N-H вал., O-H вал.
Па	736, 776	1208	–	1536, 1576, 1584, 1608, 1680	3096, 3184, 3220 – 3500
Пб	744	1200	–	1504, 1592, 1620, 1648, 1664, 1672	3104, 3200
Пг	744, 784, 828	1216	–	1504, 1516, 1536, 1580, 1612, 1680	3376
Пд	752, 768	1224	1152, 1312	1520, 1620, 1664, 1688	3100 – 3352
Пе	752, 768	1216	1136, 1320	1512, 1568, 1576, 1600, 1616, 1656	3112, 3200

300 МГц. В качестве внутренних стандартов использованы сигналы растворителей. Результаты элементного анализа на С, Н, N удовлетворяют вычисленным значениям.

Синтез исходных гидразидов 2-[1-(тиетанил-3)- (Ia) и 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислот (Iб) описан ранее [5].

(5-Бром-2-гидроксифенил)метиленигидразид 2-[1-(тиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIa). Раствор 1,00 г (3,4 ммоль) Ia и 0,74 г (3,7 ммоль) 5-бромсалицилового альдегида в 15 мл этанола кипятят в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, водой, сушат.

Аналогично получают (5-бром-2-гидроксифенил)метиленигидразид 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIд).

(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метиленигидразид 2-[1-(тиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты [IIб]. Раствор 1,00 г (3,4 ммоль) Ia и 0,56 г (3,7 ммоль) ванилина и 1 капли концентрированной хлористоводородной кислоты в 15 мл этанола кипятят в течение 1,5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, водой, сушат.

Аналогично получают: (4-диметиламинофенил)метиленигидразид 2-[1-(тиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIв), 1-(2,5-дигидроксифенил)этилиденигидразид 2-[1-(тиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIг), (4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленигидразид 2-[1-(1,1-диоксоетиета-

нил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIе), (4-диметиламинофенил)метиленигидразид 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIж), 1-(2,5-дигидроксифенил)этилиденигидразид 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (IIз).

Экспериментальная биологическая часть

Влияние соединений Iб, Па – з на активность монооксигеназной системы (МОС) печени оценивали по тесту “гексеналового сна” (ГС) [7] на половозрелых неинбредных мышцах-самцах массой 18 – 22 г, полученных из ГУП “Иммунопрепарат” (Уфа). Соединения разводили *ex tempore* в 2 % крахмальной взвеси и вводили в дозах 5 и 50 мг/кг внутривенно 2 раза с интервалом 24 ч, через сутки проводили тестирование. У соединений с МОС-модулирующим действием диапазон изучаемых доз был расширен в 20 раз (0,5 – 100 мг/кг). В качестве препарата сравнения использован новый индуктор МОС — вещество X-68, являющееся производным дигидротиазолоксантина, стимулирующий эффект которого описан нами ранее [8].

С целью исследования спектра биологического действия синтезированных соединений нами изучена также их противомикробная и противогрибковая активность по методу десятикратных серийных разведений [9] соответственно на мясоептонном бульоне и на жидкой питательной среде Сабуро. В качестве показателя

Таблица 3

Данные спектров ЯМР ¹H соединений IIв, ж, з (δ , м.д.)

Соединение	S(CH) ₂ 2H, м	S(CH) ₂ 2H, м	NCH 1H, м	SCH ₂ 2H, с	NH 1H, с	Протоны бензимидазола	Другие протоны
IIв	3,60 – 3,70	4,23 – 4,33	5,97 – 6,12	4,30 (Z) 4,77 (E)	11,29 (E) 11,64 (Z)	7,22 – 7,37 (2H, м) ... ^a 7,94 – 8,00 (1H, м)	3,00 (Z) и 3,01 (E) (6H, с, N(CH ₃) ₂), 6,75 (E) и 6,76 (Z) (2H, д, J 6,8 Гц, 2CH-м), 7,52 – 7,67 (3H, м, СН бензимидазола, 2CH-о), 8,07 (E) и 8,18 (Z) (1H, с, N=CH)
IIж	4,85 – 5,05		5,65 – 5,80	4,20 (Z) 4,61 (E)	11,40 (E) 11,54 (Z)	7,20 – 7,35 (2H, м) 7,63 (1H, д, J 6,7 Гц) ... ^a	2,73 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 6,64 – 6,76 (2H, м, 2CH-м), 7,40 – 7,52 (2H, м, 2CH-о), 7,82 – 7,91 (м, СН бензимидазола, N=CH (E)), 8,03 (Z) (H, с, N=CH), (1H, с, NH)
IIз	4,95 – 5,17		5,80 – 5,95	4,40	...	7,27 – 7,39 (2H, м) 7,66 – 7,74 (1H, м) 7,94 – 8,05 (1H, м)	2,43 (3H, с, CCH ₃), 6,75 (1H, д, J 8,7 Гц, СН-м), 6,85 (1H, дд, J 8,7 Гц, J ₄ 2,7 Гц СН-н), 7,06 (1H, д, J ₄ 2,7 Гц СН-о)

Примечание: ^a — сигналы перекрываются с сигналами других протонов.

Таблица 4
Влияние изученных соединений на длительность гексеналового сна у мышей-самцов

Группы	Дозы мг/кг внутри	Кол-во животных	мин	P
Контроль		8	31,8 ± 3,73	
Х-68	5	8	21,3 ± 3,42	< 0,05
	50	7	9,8 ± 1,59	< 0,001
Контроль		10	32,4 ± 4,51	
Iб	0,5	7	31,8 ± 3,25	> 0,1
	5	7	18,2 ± 3,50	< 0,05
	50	7	15,9 ± 2,49	< 0,01
	100	5	18,7 ± 3,10	< 0,05
	200	6	39,6 ± 10,35	> 0,1
Контроль		9	21,1 ± 2,29	
IIа	0,5	7	29,2 ± 6,46	> 0,1
	5	7	37,7 ± 11,57	> 0,1
	50	7	57,7 ± 14,04	< 0,05
	100	7	24,2 ± 1,64	> 0,1
Контроль		7	25,3 ± 6,23	
IIб	5	8	35,8 ± 3,66	> 0,1
	50	7	49,8 ± 21,59	> 0,1
Контроль		12	23,9 ± 5,13	
IIв	5	7	27,7 ± 4,87	> 0,1
	50	8	24,0 ± 2,36	> 0,1
Контроль		11	26,1 ± 2,96	
IIг	5	8	32,1 ± 4,07	> 0,05
	50	8	29,6 ± 3,12	> 0,1
IIд	5	8	34,5 ± 2,19	< 0,05
	50	9	37,6 ± 5,45	> 0,05
IIе	5	6	27,8 ± 3,40	> 0,1
	50	9	30,4 ± 4,00	> 0,1
IIж	5	8	32,0 ± 4,59	> 0,1
IIIж	50	8	26,0 ± 4,48	> 0,1
IIз	5	8	22,7 ± 2,55	> 0,1
	50	7	22,2 ± 2,58	> 0,1

теля активности использовали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК). При наличии активности в концентрации 100 мкг/мл значение МИК уточняли методом двукратных серийных разведений (табл. 5).

Установлено, что по тесту ГС активны соединения Iб и IIа, д, для которых зарегистрированы четкие МОС-модулирующие (разнонаправленные) эффекты (табл. 4). Соединение Iб в дозах 5, 50 и 100 мг/кг вызывает достоверное укорочение ГС. Соединения IIа, д увеличивают длительность ГС в дозах 50 и 5 мг/кг соответственно, с увеличением или уменьшением дозы их активность в отношении МОС утрачивалась. Соединения IIб, в, г, е, ж, з ни в одной из изученных доз существенно не влияют на длительность ГС (табл. 4).

Таблица 5
Противомикробная и противогрибковая активность соединений Iа, б и IIа – з

Соединение	Противомикробная активность, МИК (мкг/мл)		Противогрибковая активность, МИК (мкг/мл)
	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Candida</i>
Iа	10 000	10 000	10 000
Iб	10 000	10 000	10 000
IIа	1000	1000	50
IIб	10 000	10 000	100
IIв	1000	1000	100
IIг	10 000	10 000	10 000
IIд	10 000	10 000	10 000
IIе	10 000	10 000	10 000
IIж	10 000	10 000	10 000
IIз	10 000	10 000	10 000

Все изученные соединения уступают по МОС-модулирующей активности веществу сравнения — X-68.

Полученные нами данные согласуются с литературными, характеризующими производные азолов как класс с разнонаправленным влиянием на микросомальную ферментную систему [10, 11].

Среди изученных веществ противогрибковое действие оказывают соединения IIа – в и противомикробное — IIа, в.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. П. Новожеева, А. С. Саратиков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **56**(3), 69 – 71 (1993).
2. А. К. Булгаков, Ф. А. Халиуллин, Е. Э. Клен и др., *Фармация на современном этапе — проблемы и достижения: научн. труды*, т. XXXIX, ч. 2., Москва (2000), сс. 31 – 35.
3. Ф. А. Халиуллин, В. А. Катаев, Ю. В. Строкин, *Химия гетероцикл. соед.*, No. 4, 516 – 518 (1991).
4. A. Katritzky and C. W. Rees (eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Vol. 7, part 5, Pergamon Press, Oxford (1984), p. 414.
5. Ф. А. Халиуллин, Е. К. Алехин, Е. Э. Клен и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 12 – 15 (2001).
6. А. П. Рутавичюс, С. П. Валюлене, В. В. Мозолис, *Журн. орган. химии*, **23**(6), 1198 – 1203 (1987).
7. Т. П. Новожеева, А. С. Саратиков, *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*, №. 8, 55 – 60 (1999).
8. Е. К. Алехин, И. Л. Красилова, Н. А. Никитин, И. В. Лукьянова, *Тез. докл. Пленума правления Рос. науч. общ. фармакологов: Фармакология и современная медицина*, С-Пб. (1999), сс. 5 – 6.
9. М. О. Биргер (ред.), *Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследований*, Медицина, Москва (1982).
10. А. З. Приходько, Е. И. Асташкин, *Хим.-фарм. журн.*, **26**(3), 23 – 25 (1992).
11. M. Gascon, M. Oestreicher-Kondo, and P. Dayer, *Am. Soc. Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(6), 36 – 40 (1991).

Поступила 28.06.01