

**Ж. Д. Паращин, В. І. Лубенець, Г. М. Хоміцька, В. Р. Пацула,
О. З. Комаровська-Порожнявець, Н. І. Москаленко,
Ю.А. Копельців, В. П. Новіков**
Національний університет «Львівська політехніка»

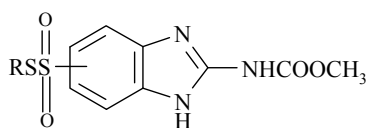
УДК 615.454.16.014.24

СТРУКТУРА І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ТІОСУЛЬФОНАТНИХ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ

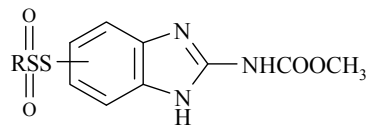
Сполуки бензімідазолу зайняли чільне місце серед речовин, що давно й успішно використовуються у багатьох галузях сільського господарства, промисловості, ветеринарії та медицини. Цей гетероцикл та його похідні є важливими біологічними об'єктами для дослідження, оскільки є структурними аналогами аденіну та гуанідину, що пояснює їх антагоністичну або інгібуючу дію на мікроорганізми. Встановлено, що дезактивація похідних бензімідазолу спостерігається при заміщенні атома гідрогену біля атома нітрогену. Очевидно, група -NH- імідазольного фрагменту бере участь в утворенні зв'язку з ферментними системами. Алкілзаміщені бензімідазоли інгібують розмноження вірусу грипу В (штамм Лі) [1], похідним 5,6-диметилбензімідазолу можна розглядати вітамін В₁₂, крім того, вони відзначаються місцевоанестезуючою, анальгетичною активністю і рядом інших властивостей [2].

Висока протимікробна активність, широкий спектр протибактеріальної дії, а також висока реакційна здатність естерів тіосульфоокислот тісно пов'язана з їх будовою. Можливість змінювати природу кислотних і тільних фрагментів дозволяє одержувати різноманітні сполуки цього типу. На даний час ефективно використовують 2-метоксикарбоніламінобензімідазол (БМК) як системний фунгіцид, протравник насіння [3], біоцид захисту тиньку і фарб [4], антигельмінтик [5]. Широко використовують і похідні БМК – введення замісників в 5(6) положення дозволило отримати велику групу антигельмінтних препаратів [5].

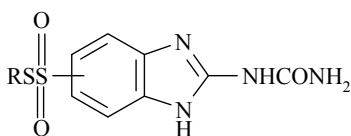
Для створення фармацевтичних композицій, ефективних проти захворювань, які викликаються кровопаразитами родини *Piroplasmidae*, куди віднесені піроплазми, нуталіоз, бабезієлоз і тилеріороз, випробувані деякі гетероциклічні алкіл- та арилтіосульфонати, серед яких тіосульфонатна похідна бензімідазолу, а саме – S-бензімідазол-2-ілметантіосульфонат [6]. Нами були синтезовані та досліджені деякі властивості нових S-естерів тіосульфоокислот, що містять тіосульфонатну групу у 2 або 5(6) положенні бензімідазольного циклу наступних структур:



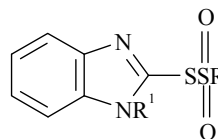
1

R=CH₃-(а), C₂H₅-(б), n-C₃H₇-(в), n-C₄H₉-(г), C₃H₅-(д).

2

R=C₆H₅-(а), n-C₃H₇-(б), 4-CH₃C₆H₄-(в),
4-CH₃CONHC₆H₄ (г).

3

R=CH₃-(а), C₂H₅-(б), C₃H₅-(в), C₆H₅CH₂-(г).

4

R=C₆H₅-(а), 4-CH₃CONHC₆H₄-(б), R¹=H-, CH₃CO-.

Вказаний вище спектр застосування похідних бензімідазолу є суттєвою основою для проведення досліджень їх біологічної активності. Нами проведено біологічний скринінг синтезованих сполук за наступними напрямками: пошук протимікробних засобів, засобів захисту рослин, антигельмінтних препаратів, встановлення протекторної і імуномодельючої активності та інгібуючої дії при корозії. Дослідження проводились на різних похідних бензімідазолу – S-естерах та їх солях. Саме це дозволило провести порівняння з відомими препаратами і простежити зміну активності в різних рядах синтезованих сполук.

Аналіз досліджень протимікробної активності деяких тіосульфонатів **1а-д**, **2а-г**, **3а-г**, що містять фрагмент 2-метоксикарбоніламінобензімідазолу з боку сульфонільного сульфуру показав (табл. 1), що вони

проявляють вищу протимікробну активність, ніж тіолсульфонати, які мають такий фрагмент з боку сульфідного сульфуру. Найбільш перспективним серед них є S-(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5-)-пропантіосульфат **2г**, що виявляє високу як антибактеріальну, так і протигрибкову активність до дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

Дані мікробіологічних досліджень S-алкіл(2-карбамоїламінобензімідазол-5-) тіосульфатів **3а-в** показали (табл. 1), що заміна -NHCOOCH₃- групи на групу -NHCONH₂ в положенні 2 бензімідазолу дещо зменшує протимікробну активність алкілових естерів. Порівняння активності алілових естерів **1д**, **3в** свідчить, що S-аліл(2-метоксикарбоніламіно-бензімідазол-5-)тіосульфат **1д** вдвічі активніший, ніж S-аліл(2-карбамоїламіно-бензімідазол-5-)тіосульфат **3в**.

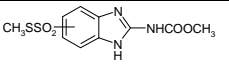
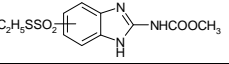
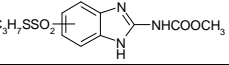
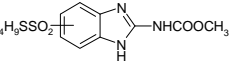
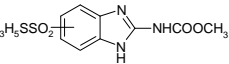
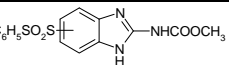
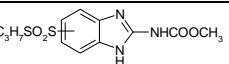
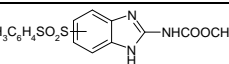
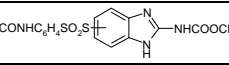
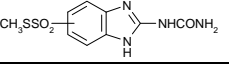
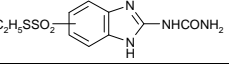
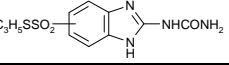
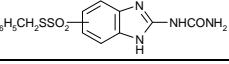
Наведені в табл. 1 результати досліджень тіосульфатів, похідних бензімідазолу свідчать про перспективність подальших досліджень цих сполук та встановлення параметрів їх гострої токсичності для теплокровних тварин.

Через широке поширення гельмінтозів домашніх тварин та худоби, що спричиняють величезні втрати, безперервно ведеться пошук нових засобів для застосування в ветеринарії. Рациональний підхід до створення антигельмінтиків обговорюється в літературі [5]. Детальне вивчення похідних бензімідазолу, зокрема 5-заміщених похідних 2-метоксикарбамоїламінобензімідазолу, дало можливість створити велику групу високоєфективних антигельмінтиків [7].

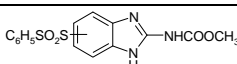
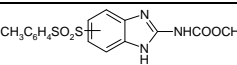
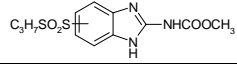
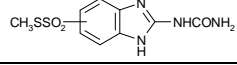
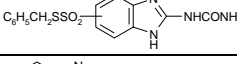
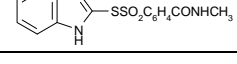
Деякі із синтезованих нами похідних бензімідазолу були досліджені на антигельмінтну активність. Одержані результати (табл. 2) свідчать про антигельмінтну активність синтезованих речовин, яка є співрозмірною з антигельмінтною активністю альбендазолу і фенбендазолу, що використовуються на сучасному ринку ветеринарії. Необхідність впровадження нових антигельмінтиків спричинена виникненням резистентності гельмінтів до застосовуваних препаратів бензімідазольного ряду.

Таблиця 1

Протимікробна активність синтезованих естерів тіосульфокислот

Сполука	Мінімальна інгібуєча концентрація, мкг/мл		
	Бактерії		Гриби
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
	62.5	125	31.2
	62.5	125	31.2
	62.5	62.5	15.6
	125	62.5	15.6
	31.2	15.6	7.8
	62.5	31.2	15.6
	3.9	7.8	7.8
	125	15.6	7.8
	3.9	7.8	62.5
	62.5	62.5	125
	125	62.5	15.6
	62.5	31.2	15.6
	125	125	31.2

Таблиця 2

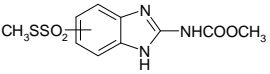
Сполука	Доза препарату, мг/кг, що забезпечує 100 % екстенсефективність				
	Фасціольоз	Диктіокау- льоз	Шлунково-кишкові нематоди		
			Остертагії	Езофогос- томи	Тріхост- ронгіли
	50	100	10	10	20
	50	50	10	10	10
	20	50	20	10	10
	—	—	50	50	100
	—	100	20	50	100
	10	20	5	10	20

Дослідження щодо встановлення антигельмінтної активності синтезованих сполук **2a-в, 3a, г, 4b** проводили на білих щурах, експериментально інвазованих фасціолами, диктіокаулами і шлунково-кишковими нематодами (остертагії, нематодири, тріхостронгіми, езофагостоми) в різних дозах. Антигельмінтну активність проявляли і S-естери похідні карбаміламінобензімідазолу.

Поєднання бензімідазольного та тиосульфатного фрагментів у S-метил(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5)тиосульфаті **1a** зацікавило дослідників Національного Антиракового Інституту (NCI) (США). Встановлено, що цей препарат проявив високу антиракову активність на трьох видах пухлинних клітин (табл. 3).

Таблиця 3

Противухлинна активність S-метил(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5)тиосульфату **1a**

Сполука	Концентрація, моль	Мітотична активність порівняно з контролем, %		
		NCI-H460	MCF7	SF-268
	0,4	13	62	3

S-метил(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5)тиосульфат **1a** виявив низьку мітотичну активність на культурах ракових клітин SF-268 і NCI-H460 порівняно з контролем, а це свідчить, що S-метил(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5)тиосульфат в концентрації 0.4 М пригнічує проліферацію ракових клітин вище вказаних ліній на 97 і 87% відповідно.

На даний час широко використовують для встановлення зв'язку між структурою молекул і біологічною дією програми, що базуються на математичних моделях (методи *Structure-Activity Relationships* – SAR; *Quantitative Structure-Activity Relationships* – QSAR). Нами для прогнозування біологічної активності синтезованих сполук була використана комп'ютерна система PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), що за структурною формулою хімічної речовини прогнозує 565 видів біологічної активності, які включають основні і побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність [8]. Одержані результати прогнозованого скринінгу біологічної активності синтезованих похідних бензімідазолу наведено в табл. 4.

Дані табл. 4 підтверджують те, що синтезовані сполуки ряду **1, 2, 3** є перспективними протираковими та антигельмінтними субстанціями, що потребують більш повного дослідження.

Таблиця 4

Пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень синтезованих тиосульфостерів, визначені з використанням комп'ютерної програми PASS

№	№ синтезованих сполук, що потенційно проявляють біологічний ефект (Розрахункова ймовірності прояву біологічного ефекту (Pa))									
	Біологічні ефекти, що доцільно досліджувати									
	Протираковий	Антигельмінтний	Антипаразитарний	Антиангінальний	Антиасмагичний	Гіпертермічна	Антигіпертензивний	Імунодепресивна	Антиромботичний	Для лікування простати
1	1a (0.809)	1a (0.881)	1a (0.528)	1a (0.514)	1a (0.514)	1a (0.575)	1a (0.569)	1a (0.567)	1a (0.607)	1a (0.598)
2	1б (0.783)	1б (0.848)	-	-	-	1б (0.575)	-	-	-	-
3	1в (0.770)	1в (0.850)	1в (0.545)	-	-	-	1в (0.703)	-	1в (0.514)	-
4	1д (0.784)	1д (0.827)	1д (0.759)	-	-	-	-	-	-	-
5	2б (0.783)	2б (0.848)	2б (0.504)	3б (0.525)	2б (0.679)	-	-	-	3а (0.626)	-
6	2в (0.770)	2в (0.850)	3а (0.578)	-	-	-	-	-	-	-
7	3в (0.759)	3в (0.860)	3в (0.621)	-	-	-	-	-	-	-
8	3г (0.783)	3г (0.814)	-	-	-	-	-	-	-	-

Експериментальна частина

Антимікробну активність сполук визначали методом серійних розведень досліджуваної речовини в поживному середовищі (МПБ - м'ясо-пептонний бульйон - для бактерій; неохмелене пивне сусло - для грибів). У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій (10^6 клітин/мл) або грибів (10^5 клітин/мл). Засіяні пробірки витримували у термостаті при відповідній температурі (37°C - для бактерій; 30°C - для грибів) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища). У дослідах використовували наступні тест-культури: бактерії *E. coli* і *S. aureus* та дріжджовий гриб *C. albicans*.

Вивчення антигельмінтної активності досліджуваних сполук проводили на білих щурах, експериментально інвазованих фасціолами, диктіокаулами і шлунково-кишковими нематодами (остертагії, нематодири, тріхостронгіми, езофагостоми) в різних дозах. Для проведення діагностики гельмінтозу використовували кількісний гельмінтокопроскопічний метод Г. А. Котельнікова та В. М. Хренова (1973). При вивченні ефективності антгельмінтиків використовували загальні паразитологічні методики з розрахунком екстенсефективності (ЕЕ) досліджуваних сполук.

Пошук потенційних протиракових засобів здійснювали у співпраці з Національним інститутом раку, США (NCI, Bethesda, Maryland, USA). Протипухлинну активність сполук вивчали на 3 лініях ракових клітин людини (NCI-H460 – рак легень, MCF7 – рак молочної залози, SF-268 – рак ЦНС) шляхом оцінювання мітотичної активності ракових клітин при дії однієї стандартної концентрації досліджуваної речовини (0,4М).

РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження біологічної активності деяких синтезованих тиосульфонатів похідних бензімідазолу. Аналіз результатів показав високу ефективність цих сполук як антигельмінтиків та протимікробних засобів.

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование биологической активности некоторых синтезированных тиосульфонов производных бензимидазола. Анализ результатов указывает на эффективность этих соединений в качестве антигельминтиков и противомикробных средств.

SUMMARY

A study of the biological activity of some synthesized thiosulfonates derivatives of benzimidazole. Analysis of results showed high efficiency of these compounds as anthelmintic and antimicrobial products.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prasad V. N. V. Synthesis of Heterocyclic Thiosulfonates / V. N. V. Prasad // Org. Letters. – 2000. – V. 2 (8). – P. 1069-1072.
2. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения, т. V / Р. Эльдерфильд. – М.: Иностранная лит-ра, 1961. – 456 с.
3. Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. / Н. Н. Мельников – М.: Химия, 1987. – 711 с.
4. Патент 4900736 США : РЖ Хим. – 1991. – 4 О 393 П.
5. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола / А. А. Спасов, И. Н. Иежица, Л. И. Бугайова [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т. 33, №5. – С.4-17.
6. Патент 3732241 США. Hydrokarbyl-1-(substituted carbamoyl)-2-benzimidazole carbamates / San Francisco, Calif. No Drawing. Filled June 12, 1970, Ser. No 46,565 U.S. Cl. 260-309.3.
7. Цизин Ю. С. Успехи в области химии антигельминтиков / Ю. С. Цизин, А. М. Бронштейн // Хим.-фарм. журнал. – 1986. – № 10. – С.1171-1190.
8. Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глориезова, Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32-39.

Поступило до редакції 30.05.2009 р.