

УДК 547.787.1 + 547.772.2

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(1H-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-4,5-ДИГИДРО-3,4-ДИФЕНИЛПИРАЗОЛА

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Баевский М. Ю., Нажмединова Д. И.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: ts_v_v@mail.ru*

При конденсации 2-гидразобензимидазола с 1,3-дифенилпропен-3-оном синтезирован 1-(1H-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразол. Синтез проводился двумя методами: при нагревании реакционной смеси на магнитной мешалке и в условиях микроволнового облучения. Потенциальная биологическая активность была рассчитана программой PASSOnline.

Ключевые слова: бензимидазол, пиразолин, биологическая активность, PASS.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция «гибридных лекарственных средств» представляет собой сочетание в одной молекуле фрагментов с разными фармакотерапевтическими профилями и применяется в медицине с целью сокращения побочного действия препарата на организм, для усиления его воздействия или для снижения резистентности к нему, а также для расширения диапазона его использования.

Основу гибридных лекарственных средств представляют гибридные молекулы – многофункциональные соединения, образующиеся вследствие объединения нескольких исходных активных молекул ковалентными связями [1–3]. Создание гибридных молекул, которые будут содержать в своей структуре несколько фармакофоров, представляет собой активно развивающееся направление современного органического синтеза [4].

В настоящее время в различных классах соединений ведется поиск синтетических лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью. Огромное количество веществ противовирусного действия было обнаружено среди производных гетероциклов, в частности бензимидазола, который характеризуется более чем 25 видами фармакологической активности [5]. Производные бензимидаза успешно применяются в качестве фунгицидов и протравителей семян в сельском хозяйстве [6], а также в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии.

К производным пиразолина относятся широко известные препараты, в основном анальгетического действия: антипирин, амидопирин, анальгин, бутадиион. Антипирин – жаропонижающее, болеутоляющее и успокаивающее средство. Применим при головной боли, невралгии, простудных заболеваниях, в комплексной терапии ревматизма, заболеваний суставов с болевым синдромом, лихорадочных

состояний. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью ингибировать ферменты воспаления (циклооксигеназу) что приводит к нарушению синтеза простагландинов. Амидопирин входит в состав большого числа лекарственных форм и применим как жаропонижающее и болеутоляющее средство. Анальгин обладает ярко выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Бутадион – ингибитором биосинтеза простагландинов. Он оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, по противовоспалительной активности существенно превышает антипирин и амидопирин и является одним из основных представителей нестероидных противовоспалительных препаратов. Применим для лечения ревматизма в острой форме, острых, подострых и хронических ревматоидных полиартритов, инфекционных неспецифических полиартритов, болезни Бехтерева, подагры [7].

Гибридные молекулы, в которых фрагмент бензимидазола связан с различными фармакофорами, в частности с циклом пиразолина представляют несомненный интерес. Целью нашей работы был синтез бензимидазольного производного дифенилпиразолина – 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

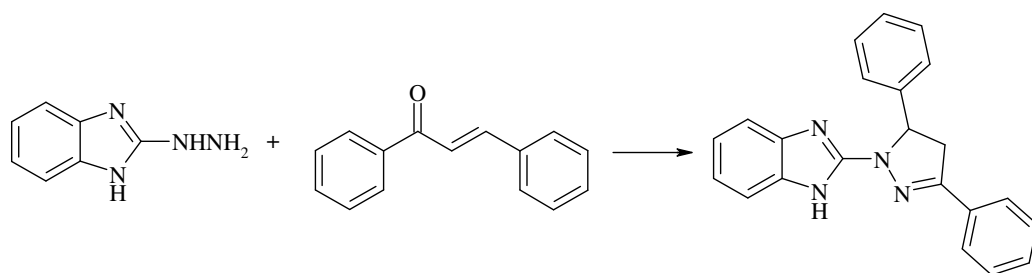
Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-400, (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь). Внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ-шкале.

Для проведения синтеза был использован микроволновой реактор «Monowave 200» (производитель Anton Paar, Австрия), частота магнетрона 2455 МГц.

Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Sorbfil-АФВ-УФ («Сорбполимер», Россия). Вещества обнаруживали в УФ (254 нм) и 1 % раствором нингидрина в пропанол-2 с последующим нагреванием до 200 °С. Использовали хроматографические системы пропанол-2 – бензол (10:1).

Прогноз потенциальной биологической активности полученного соединения по структурной формуле был осуществлен с использованием веб-ресурса PASSOnline [8], который обеспечивает предсказание более 4000 видов биологической активности, включая фармакологические эффекты, механизмы действия, токсические и побочные эффекты, взаимодействие с метаболическими ферментами и транспортерами и другое [9].

Синтез 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола осуществляли по следующей схеме:



Синтез 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола

1) В виалу поместили эквимольные количества 1,3-дифенилпропен-3-она 1,04 г (0,005 моль) и 2-гидразинобензимидазола 0,75 г (0,005 моль) и 5 мл этилового спирта. Синтез проводили в микроволновом реакторе «Mopowave 200» при температуре 125 °С, при перемешивании в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровали и промыли этиловым спиртом. Выход: 1,25 г (73%). $T_{пл} = 221–222^{\circ}\text{C}$.

2) В плоскодонной колбе эквимольные количества 1,3-дифенилпропен-3-она 1,04 г (0,005 моль) и 2-гидразинобензимидазола 0,75 г (0,005 моль) растворили в 20 мл этилового спирта. Реакционную массу перемешивали при кипячении с обратным холодильником на магнитной мешалке в течение 2 часов. Окончание реакции контролировали по данным ТСХ. Выпавший осадок отфильтровали и промыли этиловым спиртом. Выход: 0,48 г (28%). $T_{пл} = 217–220^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 4,01 м.д. (1H, м, –CH–); 3,21 м.д. (1H, дд, –CH $_2$ –); 5,69 м.д. (1H, дд, –CH $_2$ –); 6,87–7,95 м.д. (14H, м, Ar); 11,78 м.д. (1H, с, –NH–).

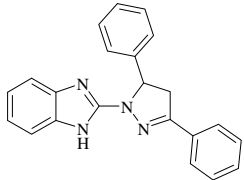
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения бензимидазольного производного дифенилпиразолина использовали методику [10]. Конденсация эквимольных количеств 2-гидразинобензимидазола и 1,3-дифенилпропен-3-она проводилась в этиловом спирте при кипячении реакционной смеси на магнитной мешалке и в условиях микроволнового облучения в реакторе «Mopowave 200». Выходы продукта составили соответственно 73 % и 28 %. При этом продукт, полученный без использования микроволнового облучения, был загрязнен и очистить его перекристаллизацией не удалось. Таким образом, данный эксперимент показал эффективность использования микроволнового облучения для конденсации 2-гидразинобензимидазола и 1,3-дифенилпропен-3-она. Структуру полученного 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола подтверждали с помощью метода ^1H -ЯМР-спектроскопии.

В ^1H -ЯМР спектре 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола наблюдаются характеристические сигналы протона гетероциклической группы –NH– с химическим сдвигом 11,73 м.д., дублет дублетов двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 3,21 и 5,69 м.д., мультиплет четырнадцати ароматических протонов с химическим сдвигом 6,87–7,95 м.д. и мультиплет протона метиновой группы с химическим сдвигом 4,01 м.д.

Программой PASSOnline для 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола были выявлены следующие возможные виды биологической активности – «ингибитор тиоредоксина» с вероятностью 53 %, «стимуляция функции почек» с вероятностью 48 %, «ингибитор псевдолизина» с вероятностью 43 %, «противовирусный (пикорнавирус)» с вероятностью 43 %, «ингибитор (S)-6-гидроксиникотиноксидазы» с вероятностью 42 %, «лечение мышечной дистрофии» с вероятностью 38 %, «ингибитор фосфатазы» с вероятностью 35 %.

Таблица 1
Оценка биологической активности, рассчитанная по программе PASSOnline

Вещество	P_a	P_i	Активность
	0,539	0,045	Thioredoxin inhibitor
	0,487	0,106	Kidney function stimulant
	0,437	0,134	Pseudolysin inhibitor
	0,430	0,088	Antiviral (Picornavirus)
	0,420	0,052	(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
	0,381	0,046	Muscular dystrophy treatment
	0,352	0,240	Phosphatase inhibitor

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезирован 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразол в условиях микроволнового облучения, структура полученного соединения подтверждена методом ¹H-ЯМР-спектроскопии.
2. Показана эффективность использования микроволнового облучения в реакторе «Monowave 200» для конденсации 2-гидразинобензимидазола и 1,3-дифенилпропен-3-она.
3. Проведен прогнозируемый скрининг биологической активности 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола с использованием интернет-сервиса PASSOnline и установлены виды потенциальной биологической активности.

Настоящая работа выполнена при поддержке Программы развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» на 2016–2019 годы по проекту «Разработка новой междисциплинарной модульной магистерской программы «Биотехнология, биохимия и биоинформатика».

Список литературы

1. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality / B. Meunier // Acc. Chem. Res. – 2007. – Vol. 41, №. 1. – P. 69–77.

2. Morphy R. Designed multiple ligands an emerging drug discovery paradigm / R. Morphy, Z. Rankovic // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 6523–6543.
3. Tietze I. F. Natural product hybrids as new leads for drug discovery / I. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar // *Angew. Chem., Int. Ed.* 42. – 2003. – P. 3996–4028.
4. Gademann K. Natural product hybrids / K. Gademann // *Chimia.* – 2006. – Vol. 60, № 12. – P. 841–845.
5. Тюренкова Г. Н. Синтез и противогриппозная активность *N*-замещенных 2-(бензазолил-2)гидразинокарботиоамидов / Г. Н. Тюренкова, В. И. Ильенко // *Хим. фарм. журнал.* – 1988. – Т. XXII. – С. 320.
6. Белов Д. А. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении: Учебное пособие для студентов / Д. А. Белов. – Москва: МГУЛ, 2003. – 128 с.
7. Синтез лекарственных веществ: Учебно-методическое пособие / Ф. Г. Хайрутдинов, З. Г. Ахтямова, В. В. Головин [и др.] // – Казань : КНИТУ, – 2014. – 136 с.
8. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline> (дата обращения: 14.05.2018).
9. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASSOnline / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова [и др.] // *Химия гетероциклических соединений* – 2014. – № 3. – С. 483–499.
10. Пожарский А. Ф. Практические работы по химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак. – Ростов на Дону: РГУ, 1988. – 154 с.

**SYNTHESIS AND PREDICTABLE BIOLOGICAL ACTIVITY
OF 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-YL)-4,5-DIHYDRO-3,4-DIPHENYLPYRAZOLE**

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Y., Nazhmedinova D. I.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
E-mail: ts_v_v@mail.ru*

The obtaining of hybrid molecules, which will contain several pharmacophores in their structure, is an actual problem of organic synthetic chemistry. For example, benzimidazole and pyrazoline can be submitted as pharmacophores. Benzimidazole derivatives are characterized by more than 25 types of pharmacological activity, including antiviral effects. They are successfully used as fungicides and seed disinfectants in agriculture, as well as medicines in medicine and veterinary medicine. Pyrazoline derivatives have an analgetic, antipyretic and anti-inflammatory effects. Antipyrine, amidopyrine, analgin and butadione are the well-known drugs. Therefore, hybrid molecules with benzimidazole fragment and at the same time pyrazole cycle have of pharmacological interest.

Condensation of equimolar amounts of 2-hydrazinobenzimidazole and 1,3-diphenylpropen-3-on was carried out in ethanol when boiling the reaction mixture on a magnetic stirrer and in microwave reactor the «Monowave 200». The obtained precipitate was filtered and washed with ethanol. The outputs of the benzimidazole derivative of diphenylpyrazoline were to 28% and 73%, respectively. This experiment showed the advantage of using microwave irradiation for the condensation of 2-hydrazinobenzimidazole and 1,3-diphenylpropen-3-one. The structure of the obtained 1-(1H-benzimidazol-2-yl)-4,5-dihydro-3,4-diphenylpyrazole was confirmed by the method of 1H-NMR spectroscopy.

The biological activity of the synthesized benzimidazole derivative of diphenylpyrazoline was verified using the Internet programs PASSOnline. For 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-4,5-dihydro-3,4-diphenylpyrazole the program predicts the treatment of muscular dystrophy, stimulation of the function of kidneys, inhibition of pseudolysine and phosphatase, (S)-6-hydroxynicotine oxidase and thioredoxin.

Keywords: benzimidazole, pyrazoline, biological activity, PASS.

References

1. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality, *Accounts of Chemical Research*, **41** (1), 69 (2007).
2. Morphy R., Rankovic Z. Designed multiple ligands an emerging drug discovery paradigm, *J. Med. Chem.*, **48**, 6523 (2005).
3. Tietze L. F., Bell H. P., Chandrasekhar S. Natural product hybrids as new leads for drug discovery, *Angewandte Chemie*, **42** (34), 3996 (2003).
4. Gademann K. Natural product hybrids, *Chimia*, **60** (12), 841 (2006).
5. Tyurenkova G. N., Ilyenko V. I. Synthesis and anti-influenza activity of N-substituted 2- (benzazolyl-2) hydrazinocarbothioamides, *Chemical Pharmaceutical Journal*, **22**(4), 320 (1988). (in Russ.)
6. Belov D. A. *Chemical methods and means of plant protection in forestry and gardening: A manual for students*. (Moscow: Moscow State Forest University, 2003). (in Russ.)
7. Khairutdinov V. G., Akhtyamova Z. G., Golovin V. V., Knyazev A. V., Gafarov A. N., Gilmanov R. Z., Sobachkina T. N. *Synthesis of medicinal substances: a teaching aid*. (Kazan: Kazan National Research Technological University, 2014). (in Russ.)
8. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline>.
9. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Gloriosova T. A., Rudik A. V., Druzhilovsky D. S., Pogodin P. V., Porokov V. V. Prediction of the spectra of biological activity of organic compounds using the web resource PASSOnline, *Chemistry of heterocyclic compounds*, **3**, 483 (2014). (in Russ.)
10. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. *Practical work on the chemistry of heterocycles*. (Rostov on Don: Rostov State University, 1988). (in Russ.)