

**AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POCHODNYCH
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU. CZĘŚĆ I**

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES. PART I**

**Wanda Paulina Nawrocka, Anna Nowicka,
Hanna Liszkiewicz**

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@am.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie – Aktywność biologiczna pochodnych 2-aminobenzimidazolu

1. Pochodne o aktywności przeciwwirusowej
2. Pochodne o aktywności przeciwbakteryjnej
3. Pochodne o aktywności przeciwgrzybiczej
4. Pochodne o aktywności przeciw pasożytniczej
5. Pochodne o aktywności przeciwhistaminowej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

Dr n. farm. Hanna Liszkiewicz ukończyła Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracuje w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na tutejszym Wydziale. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, imdazo[4,5-b]pirydyny, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

ABSTRACT

The main goal of this article is to present a various biological activity of 2-aminobenzimidazole derivatives. During the past 20 years the biological activity of 2-aminobenzimidazole have been studied.

2-Aminobenzimidazole occurs in a broad spectrum of drugs and pharmacological agents with anticancer [21], antibacterial [14], antiviral [10], analgesic or antiaggregatory properties.

There are 30 drugs, 2-aminobenzimidazole derivatives, registered in the world. Mebendazole represents a big group of antiparasitic drugs [25]. Antihistaminic II-nd generation drug with selective activity towards H1 receptors represents Astemizol [2]. Antiviral drugs are: Enviroksym and its isomer Zinviroksym and Enviraden [3–5]. Synthesized 2-aminobenzimidazole derivatives are active against HCV [7], HIV [8, 9] or HCHV [11].

Selected compounds exhibit antiviral [3–5], antifungal [22–24] and antiparasitic [26–28] activity. Some of them can be used in the treatment of bacterial infections [12–14]. Many of 2-aminobenzimidazole analogues are histamine H1, H2, H3 and also H4 receptor antagonists [30, 33, 35, 39].

Keywords: 2-aminobenzimidazole derivatives, biological activity

Słowa kluczowe: pochodne 2-aminobenzimidazolu, aktywność biologiczna

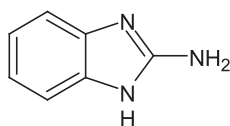
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

HRV-A	- ludziki rinowirus typu A (ang. <i>human rhinovirus A</i>)
HBV	- wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HIV	- ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IC ₅₀	- stężenie powodujące 50% zahamowania wzrostu (ang. <i>half maximal inhibitory concentration</i>)
HCMV	- wirus cytomegalii (łac. <i>cytomegalovirus</i>)
MRSA	- gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
OUN	- ośrodkowy układ nerwowy
ADHD	- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)

WPROWADZENIE – AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POCHODNYCH 2-AMINO-BENZIMIDAZOLU

Prace nad poszukiwaniem nowych leków polegają na modyfikacji chemicznej już stosowanych środków leczniczych, poszukiwaniu w nowych grupach związków, jak i na poszukiwaniu mechanizmów fizjologicznych, w które mogłyby ingerować potencjalne leki. Modyfikacja struktury chemicznej stosowanych leków ma na celu poprawę ich właściwości fizykochemicznych oraz farmakokinetycznych, często odkrywa się też ich nowe właściwości lecznicze. Celem modyfikacji struktury stosowanych leków jest również zmniejszenie działań niepożądanych lub całkowita ich eliminacja. Kolejną metodą jest poszukiwanie pochodnych aktywnych biologicznie wśród nowych zsyntetyzowanych związków chemicznych. Ich działanie farmakologiczne jest badane i weryfikowane podczas badań skринingowych. Obecnie szeroko stosowaną metodą poszukiwania leków jest wykorzystanie chemii kombinatorycznej. Najnowszą metodą jest komputerowe modelowanie cząsteczek. Modelowanie na ekranie monitora rozpoczyna się od odtworzenia struktury przestrzennej receptora. Następnie analizuje się prawdopodobieństwo połączenia się receptora z zaprojektowanym związkiem chemicznym. Nowoczesne programy komputerowe pozwalają również na zobrazowanie struktury, a także na określenie stabilności połączenia oraz oddziaływania związku na receptor.

Na świecie zarejestrowanych jest ponad 30 leków o różnorodnym działaniu, pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu (**1**). Użyteczność cząsteczki 2-amino-1H-benzimidazolu (**1**) wynika z obecności ugrupowania guanidynowego wkomponowanego w jej strukturę. Daje to możliwość syntezy pochodnych o różnej budowie chemicznej: podstawionych lub policyklicznych. W wyniku modyfikacji i optymalizacji struktury wiodącej uzyskano szereg nowych związków wykazujących obiecujący potencjał biologiczny.



1

Rysunek 1
Figure 1

Dotychczas przebadane pochodne wykazały m.in. biologiczną aktywność:

- przeciwwirusową
- przeciwbakteryjną
- przeciwgrzybiczą
- przeciw pasożytniczą
- przeciwhistaminową
- przeciwnowotworową

- immunotropową
- przeciwzapalną
- antyarytmiczną
- hipotensyjną
- antyoksydacyjną
- neuroprotekcijną
- przeciwcukrzycową.

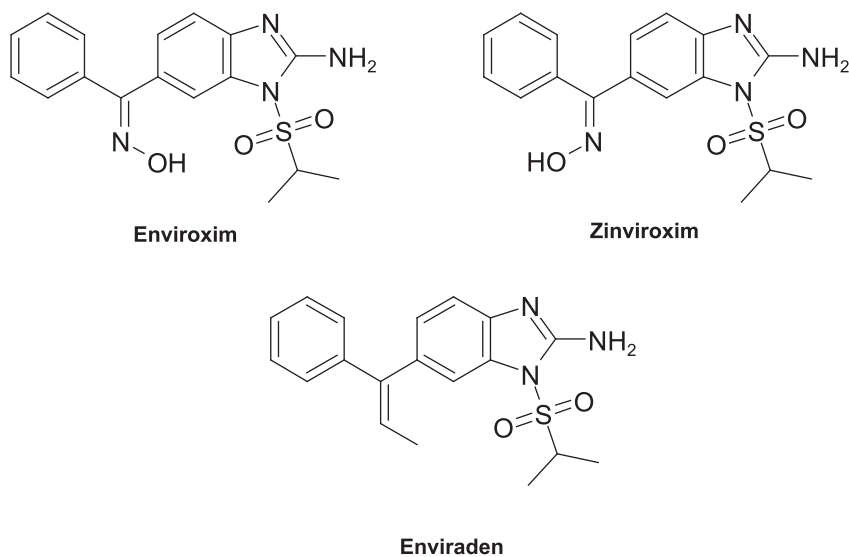
Struktury chemiczne związków, wykazujących wymienioną wyżej aktywność biologiczną, zostaną przedstawione w dwóch pracach. W pierwszej części pracy zostaną zaprezentowane nowe, wybrane pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu (**1**) o aktywności: przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, przeciw pasożytniczej a także przeciwhistaminowej. Natomiast w drugiej części zostaną przedstawione związki o działaniu przeciwnowotworowym, immunotropowym, przeciwzapalnym, neuroprotekcyjnym oraz przeciwcukrzycowym.

1. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWWIRUSOWEJ

Obecnie stosowane leki przeciwwirusowe mogą hamować namnażanie się wirusów, ale nie są w stanie całkowicie ich wyeliminować z zainfekowanego organizmu. Na ogół posiadają wąskie spektrum działania, ograniczone do pojedynczego gatunku lub odmiany wirusa [1, 2].

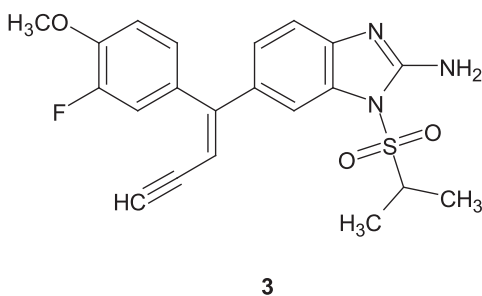
Stosowane leki przeciwwirusowe, zawierające w swojej strukturze układ 2-aminobenimidazolu to: **Enviroxim** – 2-amino-6-[(hydroksyimino)-fenylometrylo]-1-[(1-metyloetylo)sulfonylo]-1H-benzimidazol, a także jego izomer **Zinviroxim** oraz **Enviraden** – 2-amino-1-(izopropylosulfonylo)-6-(1-fenylo-1-propenylo)-1H-benzimidazol. Działanie obejmuje aktywność wobec rinowirusa-14 (HRV-A14) oraz wszystkich rinowirusów i enterowirusów [3–5]. **Enviroxim**, ze względu na swoje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego został zastąpiony przez **Enviraden**.

Mechanizm działania tych leków polega na podobieństwie strukturalnym szkieletu 2-amino-1H-benzimidazolu do puryn, dzięki czemu wbudowują się one jako fałszywe nukleozydy do genomu wirusa. Powoduje to zahamowanie syntezy DNA i replikacji wirusów.



Rysunek 2
Figure 2

2-amino-1-(izopropylosulfonylo)-6-[1-(3-fluoro-4-metoksyfenylo)-1-buten-3-ynylo]-1H-benzimidazol (**3**) działa wirusostatycznie na rinowirusy i enterowirusy [3–5].

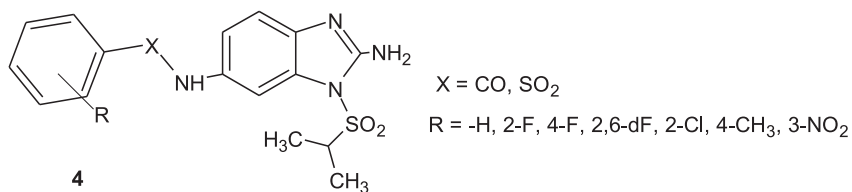


Rysunek 3
Figure 3

Obecnie w leczeniu klinicznym przeciwko wirusom zapalenie wątroby typu B (HBV) znajduje zastosowanie kilka leków. Zmienność genetyczna wirusa, pojawienie się oporności na wiele leków oraz objawy niepożądane i działania uboczne leków doprowadziły do badań nad nowymi lekami anty-HBV.

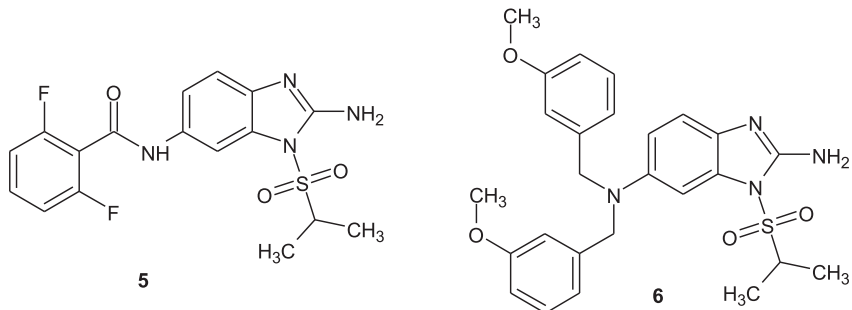
Chińscy naukowcy [6] zsyntezowali serię pochodnych 1-izopropylosulfonylo-2-aminobenzimidazolu **4**, testowanych w kierunku aktywności przeciw wirusowi HBV oraz na cytotoksyczność *in vitro* względem linii komórkowych Hep G2.2.15. Wprowadzenie podstawników do pierścienia fenylowego zwiększyło ich aktywność.

Większość przebadanych pochodnych charakteryzowała się wysoką selektywnością. Są one potencjalnymi inhibitorami wirusa zapalenia wątroby typu B. Wzorcem w testach były: lamiwudyna i adefowir.



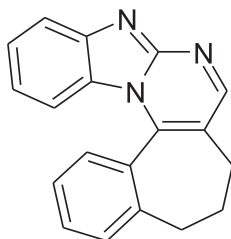
Rysunek 4
Figure 4

Najbardziej aktywne przeciwko wirusowi HBV były: 2-amino-1-(izopropylsulfonylo)-6-[(2,6-difluorobenzoylo)amino]-1H-benzimidazol (**5**) i 2-amino-1-(izopropylsulfonylo)-6-[bis(3-metoksybenzoylo)amino]-1H-benzimidazol (**6**) [6].



Rysunek 5
Figure 5

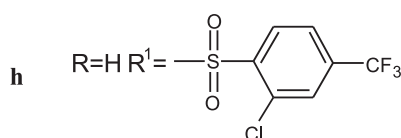
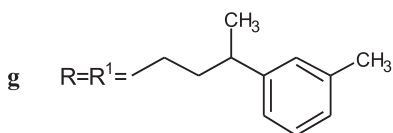
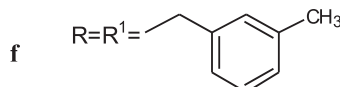
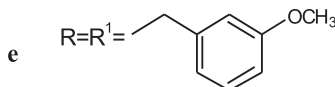
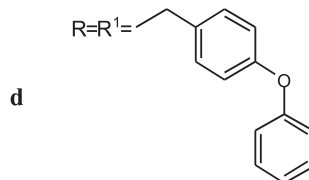
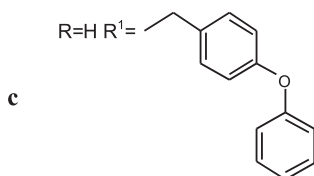
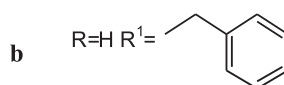
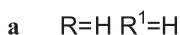
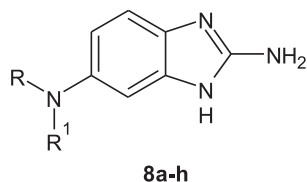
Z kolei 9,10,11-trihydrobenzo[6,7']cyklohepta[2,1'-e]triazolo[2,3-a]pirymidyna (**7**) wykazuje aktywność przeciwko proteazie wirusa zapalenia wątroby typu C [7].



7

Rysunek 6
Figure 6

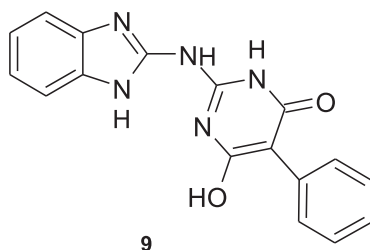
Punktem uchwytu leków dotychczas stosowanych w zakażeniach HIV są specyficzne białka powierzchniowe, a także enzymy: odwrotna transkryptaza, która umożliwia przepisanie materiału genetycznego wirusa z RNA na DNA, i proteaza. Blokowanie enzymu integrazy, który katalizuje wniknięcie materiału genetycznego wirusa do DNA zaatakowanej komórki, jest innowacyjną ścieżką w leczeniu zakażenia wirusem upośledzonej odporności.



Rysunek 7
Figure 7

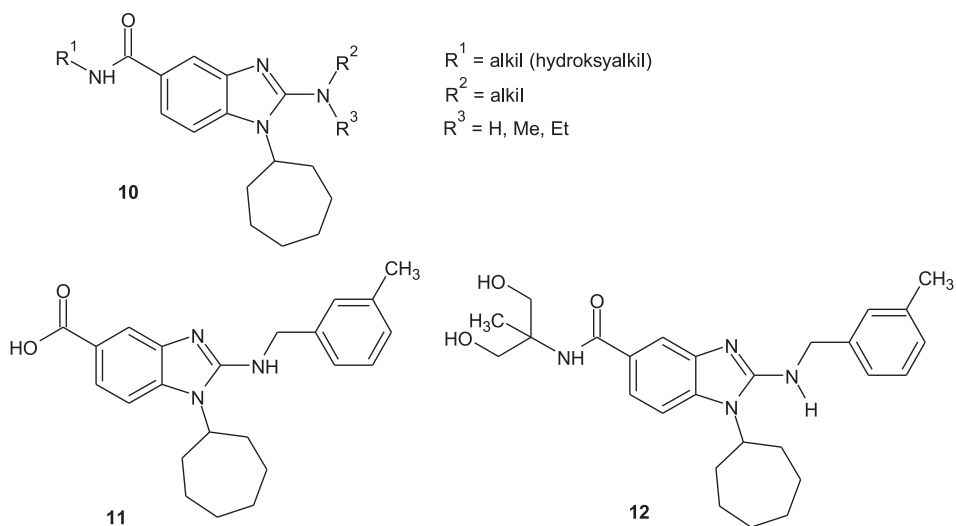
Pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu **8** wykazują słabą aktywność przeciwwirusową ($IC_{50} > 300$). Natomiast po modyfikacji chemicznej polegającej na wprowadzeniu w pozycję 6 grupy alkilowej lub sulfonowej uzyskano związki o wysokiej aktywności blokowania integrazy HIV[8]. Z tej grupy pochodnych największą aktywność wykazywał związki **8e** i **8h**.

W testach *in vitro* 2-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-6-hydroksy-5-fenyl-pirymidyn-4-(3H)-on (**9**) wykazał aktywność przeciwko wirusowi HIV [9].



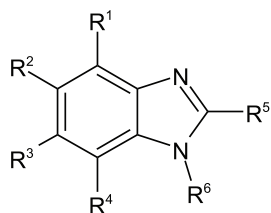
Rysunek 8
Figure 8

Aktywne przeciwko wirusowi HIV są również pochodne przedstawione wzorami **10**, **11**, **12** [10]:

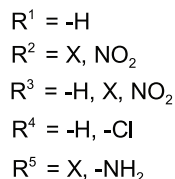


Rysunek 9
Figure 9

Pochodne benzimidazolu i 2-aminobenzimidazolu o wzorze ogólnym **13**, zsyntetyzowane przez Towsenda i współpracowników [11], wykazują aktywność przeciw wirusom cytomegalii (HCMV) i opryszczki.



13

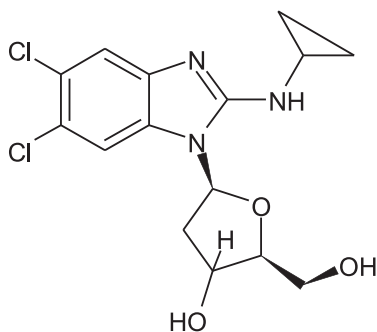


$R^6 = \beta$ -D-rybofuranolilo-2'-dezoksy- β -D-erytropentafuranolilo-2-hydroksymetyl

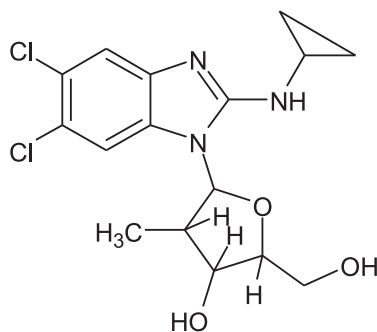
Rysunek 10

Figure 10

Najwyższą aktywność przeciwko wirusowi cytomegali spośród zsyntetyzowanych pochodnych wykazywały związki **14** i **15**:



14



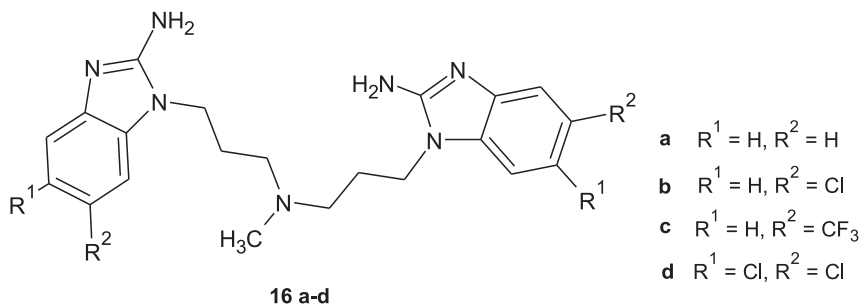
15

Rysunek 11

Figure 11

2. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ

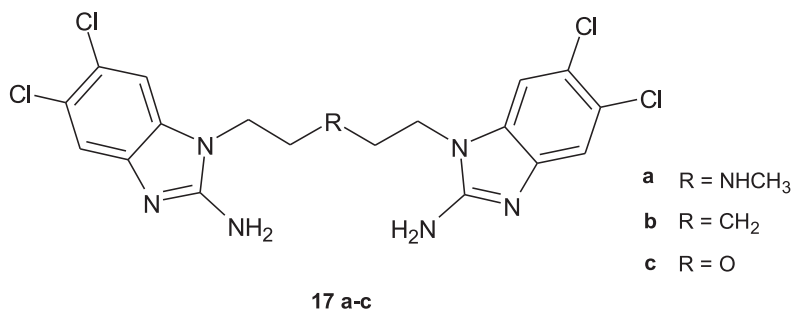
Seth i współpracownicy [12] otrzymali i przebadali szereg bis-pochodnych 2-aminobenzimidazolu **16** połączonych triwęglowym mostkiem. Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną i bakteriobójczą, względem bakterii Gram dodatnich i Gram ujemnych, wykazywał związek **16d**, który w pozycjach 5 i 6 był podstawiony chlorem.



Rysunek 12

Figure 12

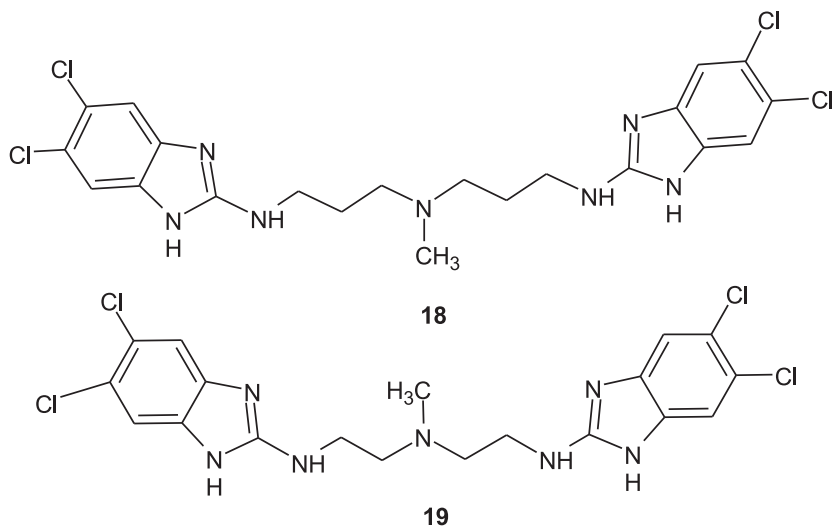
Zbadano także wpływ, na aktywność przeciwbakteryjną, długości węglowego mostka łączącego dwie cząsteczki 2-aminobenzimidazolu. Otrzymane pochodne **17b** i **17c** wykazywały znacznie słabszą aktywność przeciwbakteryjną od pochodnej **17a**. Bardzo ważna jest obecność grupy aminowej znajdującej się w triwęglowym łączniku.



Rysunek 13

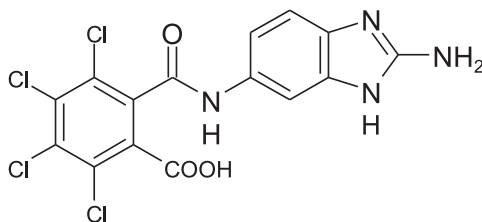
Figure 13

Dalsza modyfikacja struktury bis-pochodnych 2-aminobenzimidazolu doprowadziła do powstania związków **18** i **19**, o wysokiej aktywności:



Rysunek 14
Figure 14

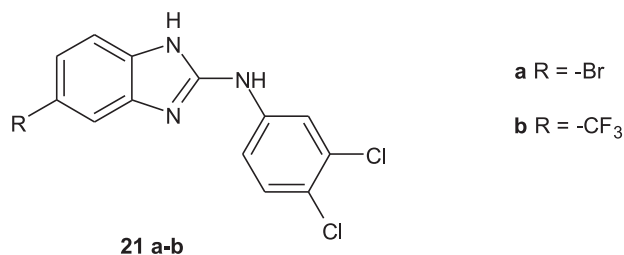
Kwas 2-[(2-amino-1H-benzimidazol-6-yl)karbamoilo]-3,4,5,6-tetrachlorobenzoesowy (**20**) wykazuje zdolność chelatowania jonów cynku, w wyniku czego hamuje rozwój bakteryjnego biofilmu [13].



20

Rysunek 15
Figure 15

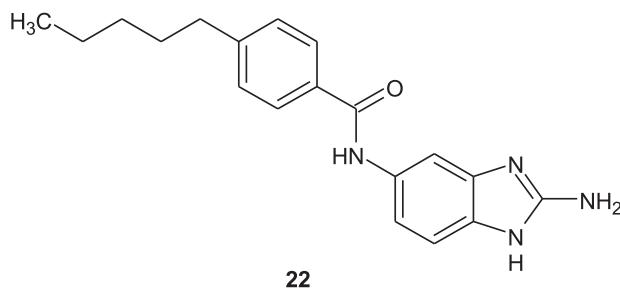
2-amino-5-bromo- (**21a**) i 2-amino-5-trifluorometylo-N-(3,4-dichlorofenyl)-1H-benzimidazol (**21b**) są aktywne przeciw szczepom *Staphylococcus aureus* opornym na metycylinę (MRSA) [14].



Rysunek 16

Figure 16

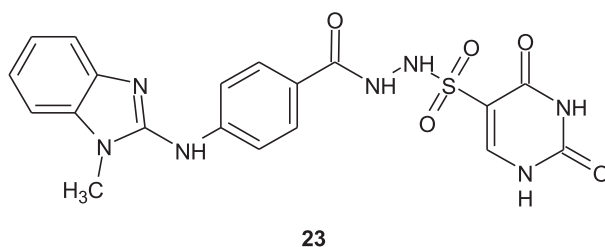
Obiecujące właściwości przeciwko szczepom bakteryjnym MRSA i *Acinetobacter baumannii* oraz synergistyczne działanie z wankomycyną [15] posiada 2-amino-5-[(*p*-pentylobenzoilo)amino]-1H-benzimidazol (**22**).



Rysunek 17

Figure 17

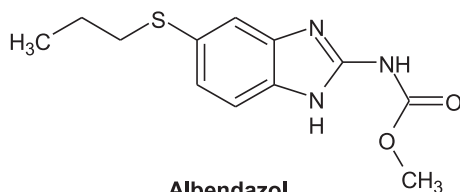
Z kolei związek **23** wykazał silną aktywność antybakteryjną, wyższą od stosowanych leków ampicyliny i wankomycyny [16].



Rysunek 18

Figure 18

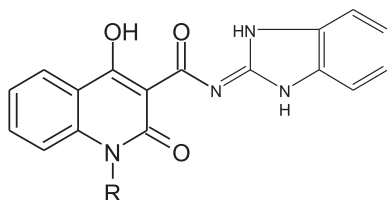
Kompleksy alabendazolu (leku przeciw pasożytniczego) z cynkiem i kobaltem [17] wykazują aktywność przeciwgrzybiczą i przeciwbakteryjną w stosunku do szczepów *Micrococcus lute* i *Escherichia coli*, porównywalną z chloramfenikolem.



Rysunek 19
Figure 19

Największą aktywność wykazują ligandy o wzorach $[Zn(abz)Cl_2(H_2O)] \cdot 3 H_2O$ oraz $[Co(abz)Cl_2(H_2O)] \cdot 3H_2O$, $[Co(abz)Br_2(H_2O)] \cdot 3 H_2O$.

Rosyjscy badacze [18] zsyntezowali serię związków **24a-m** o właściwościach przeciwpłatkowych. Pochodne te regulowały też wydzielanie hormonów przez gruczoł tarczycy.



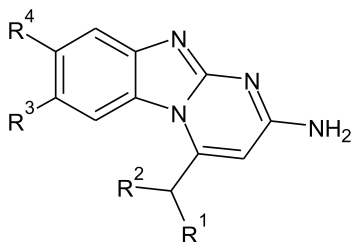
24 a-m

a	R=H	h	R=C ₅ H ₁₁
b	R=CH ₃	i	R=i-C ₃ H ₁₁
c	R=C ₂ H ₅	j	R=C ₆ H ₁₃
d	R=CH ₂ CH=CH ₂	k	R=C ₇ H ₁₅
e	R=C ₃ H ₇	l	C ₈ H ₁₇
f	R=C ₄ H ₉	m	R=C ₉ H ₁₉
g	R=i-C ₄ H ₉		

Rysunek 20
Figure 20

Związki **24a** i **24b** hamowały wydzielanie hormonów tarczycy, silniejszą od stosowanego wzorca – leku Thiamazolu. Przeciwny efekt dały związki **24k-m**, zwiększając poziom trójiodotyroniny i tyroksyny we krwi.

Pochodne 2-aminobenzimidazolu **25** obok działania antybiotycznego, charakteryzują się także aktywnością przeciwartymiczną [19].

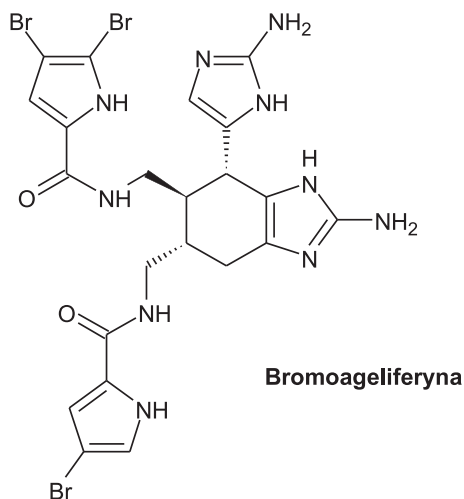


25 a-c

a	R ¹ = -CH ₃ , R ² = -C ₂ H ₅ , R ³ =R ⁴ = -H
b	R ¹ = -C ₂ H ₅ , R ² = -C ₂ H ₅ , R ³ =R ⁴ = -CH ₃
c	R ¹ =R ² = -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃ , R ³ =R ⁴ = -H

Rysunek 21
Figure 21

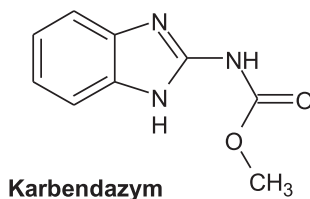
Wyizolowana z morskich gąbek *Bromoageliferyna*, zawierająca w swej strukturze 2-aminocykloheksyloimidazol wykazuje zdolność hamowania biofilmu bakterii Gram-ujemnych *Rhodospirillum salexigens*. To zainspirowało amerykańskich naukowców do syntezy serii podstawionych pochodnych 2-aminobenzimidazolu i przeprowadzenia testów biologicznych na aktywność przeciwbakteryjną [20]. Najwyższą zdolność hamowania biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* wykazywały: 2-amino- i 5,6-dimetylo-1H-benzimidazol.



Rysunek 22
Figure 22

3. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWRZYBICZEJ

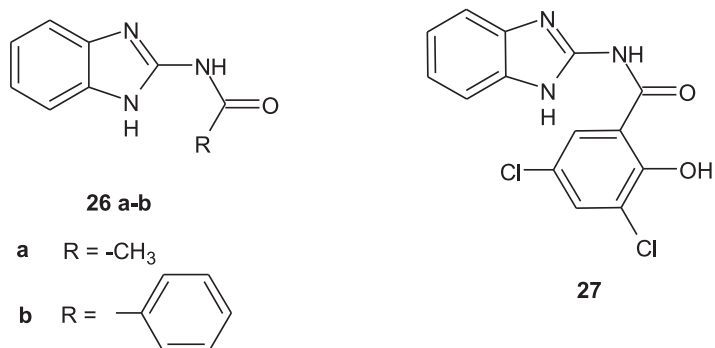
2-(metoksykarbonylo)aminobenzimidazol (Karbendazym), posiada silne właściwości przeciwrzybiczne. Karbendazym w 2003 r. został zarejestrowany w USA i w Polsce jako lek przeciwnowotworowy [21].



Rysunek 23
Figure 23

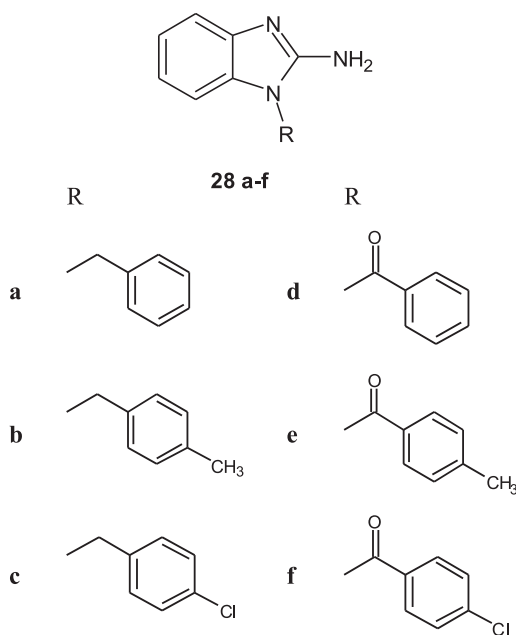
Modyfikacja jego struktury doprowadziła do powstania: 2-acetyloamino-1H-benzimidazolu (**26a**), 2-benzoiloamino-1H-benzimidazolu (**26b**) oraz 2-(3,5-

dichloro-2-hydroksybenzoiloamino)-1H-benzimidazolu (**27**). Wykazywały one wyższą aktywność grzybobójczą niż karbendazym, zastosowany jako wzorzec.



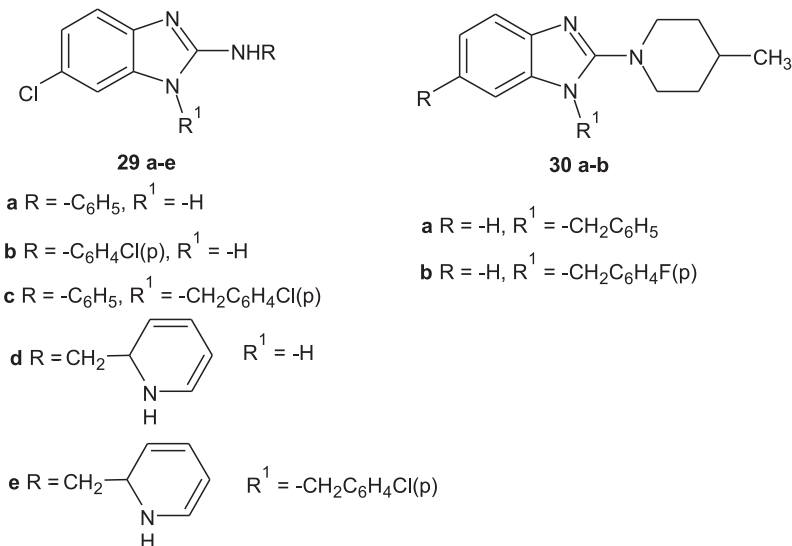
Rysunek 24
Figure 24

Serbscy badacze [22] przetestowali przeciwgrzybiczą aktywność kilkunastu pochodnych 2-aminobenzimidazolu **28** wobec szczepów *Saccharomyces cerevisiae*. Najsilniejszą aktywność przeciwgrzybiczną w tej grupie, porównywalną do działania ketokonazolu i amfoterycyny B, wykazały 1-benzyl-2-amino-1H-benzimidazol (**28a**) oraz 1-benzoilo-2-amino-1H-benzimidazol (**28d**).



Rysunek 25
Figure 25

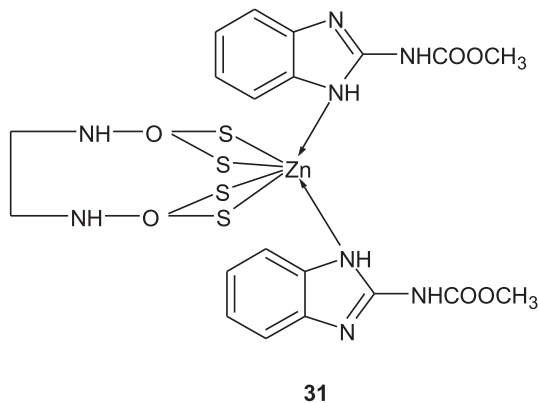
Związki **29a-e** oraz **30a-b** w badaniach wstępnych wykazały aktywność przeciwgrzybiczą [23]:



Rysunek 26

Figure 26

Działanie przeciwgrzybiczne wykazuje 2-aminobenzimidazol połączony koordynacyjnie z cynkiem **31**, miedzią lub kobaltem [24].

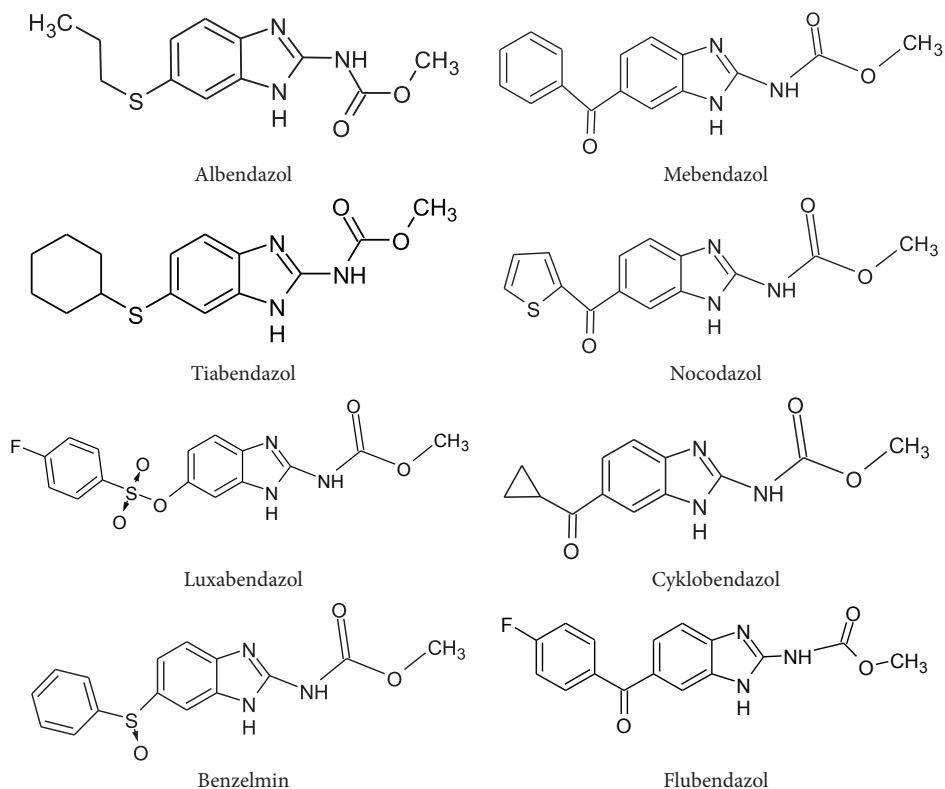


Rysunek 27

Figure 27

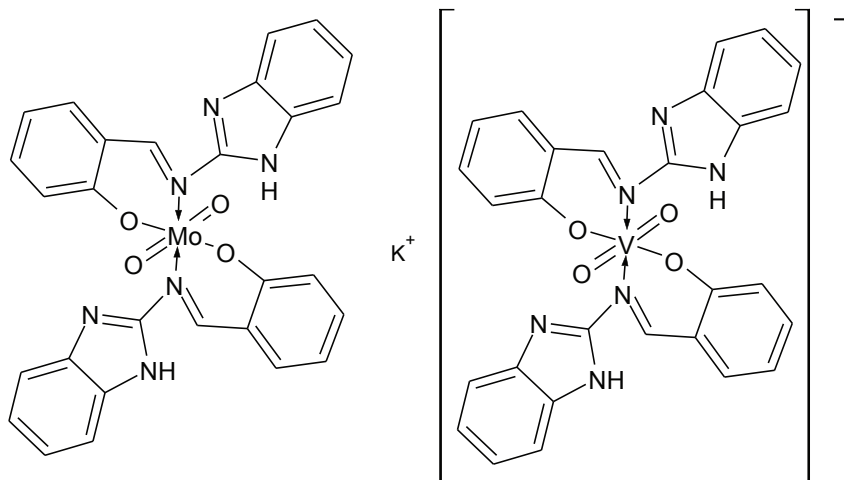
4. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWPASOŻYTNICZEJ

W lecznictwie jako środki przeciworobacze stosowane są: **Albendazol**, **Mebendazol** i **Tiabendazol** oraz ich strukturalne analogi. Charakteryzują się szerokim zakresem działania oraz dużą aktywnością wobec form larwalnych. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu polimeryzacji tubuliny oraz nieodwracalnym zahamowaniu przyswajania glukozy przez pasożyta, co skutkuje zmniejszeniem stężenia ATP i jego obumarciem [25]. Ponadto pochodne benzimidazolu hamują reduktazę fumarową i dehydrogenazę jabłczanową, co dodatkowo zaburza cykl przemian glukozy.



Rysunek 28
Figure 28

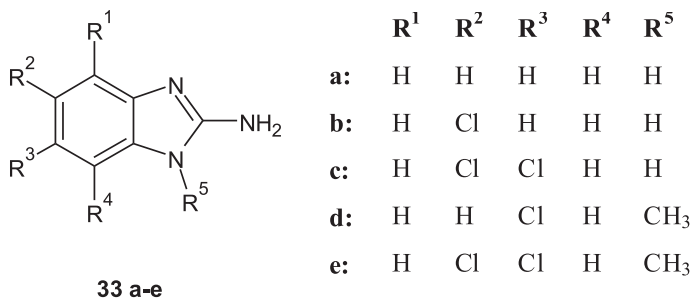
W badaniach *in vitro* [26] kompleksy molibdenu, wanadu i pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu **32** wykazały działanie przeciw pierwotniakowi *Entamoeba histolytica* porównywalne z działaniem metronidazolu.



32

Rysunek 29
Figure 29

Wyniki badań *in vitro* wykazały [27], że pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu **33a-e** wykazują korzystne konformacyjne dopasowanie do czynnika chorobotwórczego, co stwarza możliwość postępu w terapii leczenia zakażeń wywołanych przez pełzaka czerwonej (*Entamoeba histolytica*).

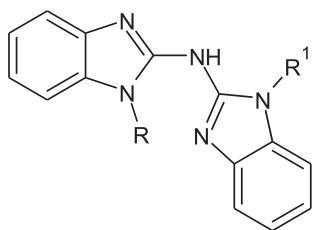


33 a-e

Rysunek 30
Figure 30

Bułgarscy badacze [28] otrzymali pochodne bis(benzimidazol-2-ilo)aminy **34**, które w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazywały nawet pięciokrotnie wyższą aktywność przeciwoznaczającą wobec larw włośnia krętego (*Trichinella spiralis*) od albendazolu, jako związku referencyjnego. 2-amino-1-metylo-*N*-(1-propylo-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol (**34a**), 2-amino-1-etylo-*N*-(1-etylo-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol (**34b**) oraz 2-amino-1-etylo-*N*-(1-propylo-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol (**34c**) wykazały w badaniach *in vivo* 100%

skuteczność w dawce 50 i 100 mg/kg m.c. Efekt ten jest związany z wprowadzeniem drugiej cząsteczki benzimidazolu. Zmiana geometrii związków przyczyniła się do silniejszej interakcji z czynnikiem patogennym.

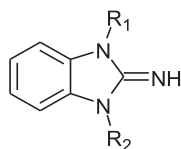


- a** R = -C₃H₇ R¹ = -CH₃
b R = -C₂H₅ R¹ = -C₂H₅
c R = -C₃H₇ R¹ = -C₂H₅

34 a-c

Rysunek 31
Figure 31

Australijscy naukowcy [29] przeprowadzili testy na aktywność przeciwoznaczającą pochodnych 2-iminobenzimidazolu **35a-d**. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy trypanotyonu. Enzym ten jest analogiczny do reduktazy glutationowej, występującej u ssaków i odpowiada za obronę antyoksydacyjną pasożytów. Związki te stanowią potencjalnie nową klasę leków przeciw pierwotniakom z rodziny *Trypanosomatidae*. Wykazują one obiecujące właściwości, przy niskiej toksyczności wobec komórek gospodarza i braku powinowactwa do ludzkiej reduktazy glutationu. Najwyższą skutecznością w zwalczaniu pierwotniaka z rodziny *Trypanosomatidae* wykazały pochodne **35a-d** podstawione następującymi grupami:



35 a-d

- a** R¹ = 3,4-diClPhCH(OH)CH₂ R² = CH₂CH₂NMe₂
b R¹ = 4-(MeO)PhCH(OH)CH₂ R² = CH₂CH₂N-piperydyna
c R¹ = 4-MePhC(O)CH₂ R² = CH₂CH₂NEt₂
d R¹ = 3,4-DiClPhCH(OH)CH₂ R² = CH₂CH₂N-piperydyna

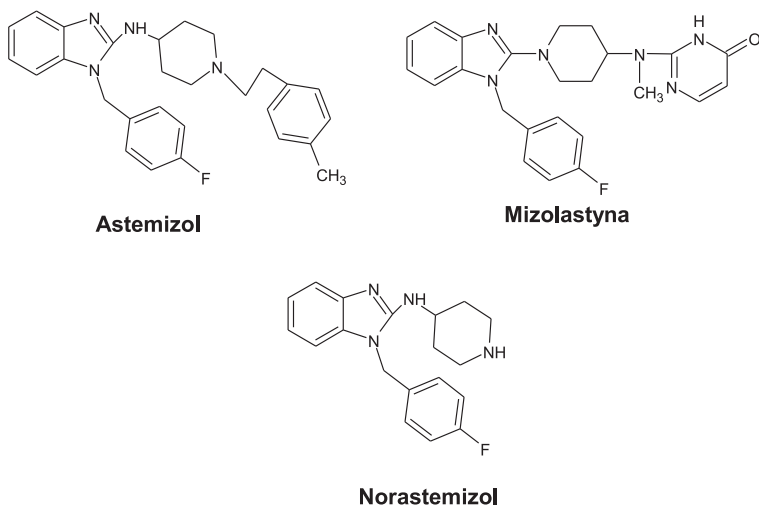
Rysunek 32
Figure 32

5. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWHISTAMINOWEJ

5.1. INHIBITORY RECEPTORÓW H₁

Są to leki II generacji stosowane w długotrwałym leczeniu objawów alergii, w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i pokrzywki [25]. W przeciwieństwie do leków przeciwhistaminowych I generacji pozbawione są działań niepożądanych ze strony OUN. Antagonistami receptorów histaminowych H₁ są: **Astemizol**

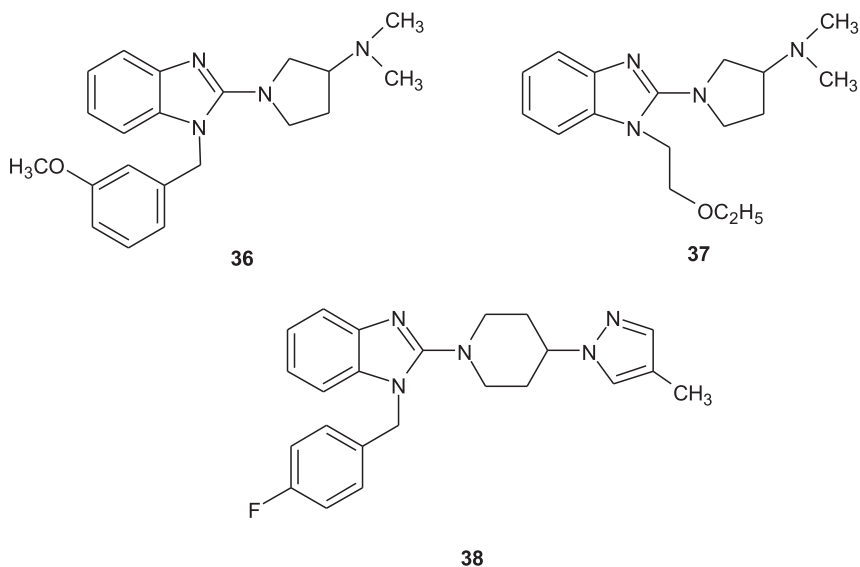
(1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((1-(2-(*p*-metoksyfenyl)etylo)piperyd-4-yl)amino)-benzimidazol) oraz **Mizolastyna** (1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((4-(*N*-(3,4-dihydro-4-okso-pirymidyn-2-yl)metyloamino)piperyd-1-yl)amino)benzimidazol). Astemizol (w Polsce Hismanal) nie przenikał do OUN, dobrze wchłaniał się z przewodu pokarmowego, mógł być stosowany przez kierowców. Jednakże z powodu działania kardiotoksycznego został w Polsce wycofany z lecznictwa, a jego aktywny metabolit **Norastemizol** jest obecnie w fazie badań klinicznych [2].



Rysunek 33

Figure 33

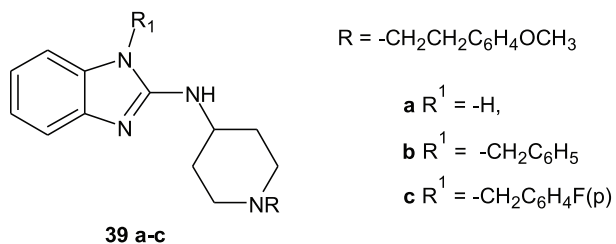
Antagoniści receptorów H_1 położonych w OUN są potencjalnymi lekami przeciw bezsenności. Pochodne 2-aminobenzimidazolu **36-38** w testach *in vitro* wykazały właściwości antagonistyczne wobec ośrodkowych receptorów histaminowych [30, 31].



Rysunek 34

Figure 34

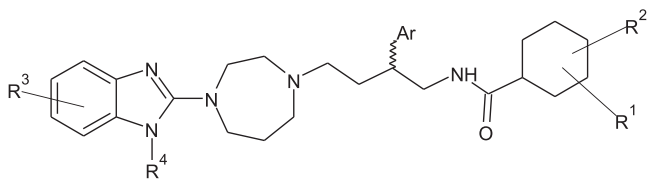
Aktywność przeciwhistaminową posiadają związki **39a-c** [31]:



Rysunek 35

Figure 35

Związki przedstawione wzorem ogólnym **40** wykazywały antagonizm do receptorów histaminowych oraz receptora tachykininowego [32]. Może to być korzystne w leczeniu alergii, astmy oraz chorób jelit włącznie z chorobą Leśniewskiego–Crohna.



40

R¹ = -H, -halogen, -OCF₃, alkil, alkiloksy

R² = -H, tetrazoil, triazolil

R³ = -H, -halogen, alkil, alkiloksy

R⁴ = -H, alkil, alilil, 2-butenyl

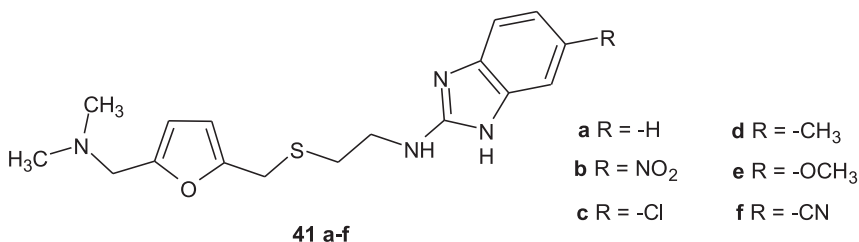
Ar = (nie)podstawiony Ph, (nie)podstawiony 2-naftyl, (nie)podstawiony pirydyl, (nie)podstawiony tienyl

Rysunek 36

Figure 36

5.2. INHIBITORY RECEPTORA H₂

W 1988 r. Orsetti i Oggero zbadali zdolność blokowania receptora H₂ przez benzimidazolowe analogi ranitydyny. Najwyższą aktywność wykazywała pochodna **41a** w stosunku do ranitydyny, stosowanej jako związek referencyjny [33].



41 a-f

a R = -H

d R = -CH₃

b R = NO₂

e R = -OCH₃

c R = -Cl

f R = -CN

Rysunek 37

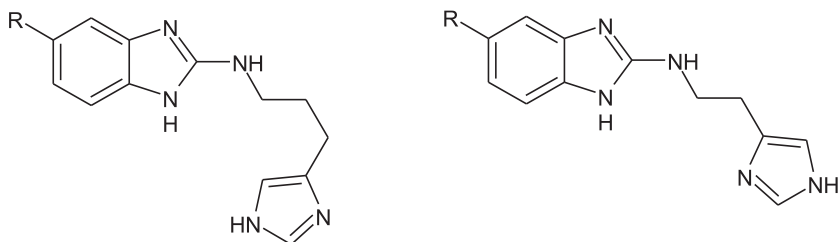
Figure 37

5.3. INHIBITORY RECEPTORA H₃

Pobudzenie presynaptycznych receptorów H₃ hamuje syntezę i wydzielanie histaminy przez neurony histaminergiczne [1]. Zablokowanie tych receptorów położonych na niehistaminergicznych neuronach hamuje uwalnianie neurotransmiterów: acetylocholiny, noradrenaliny, dopaminy i serotoniny.

Wysoka gęstość receptorów H₃ w ośrodkowym układzie nerwowym sugeruje potencjalne, terapeutyczne działanie antagonistów tych receptorów w niektórych chorobach np: epilepsji, schizofrenii, nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), chorobie Alzheimera [34].

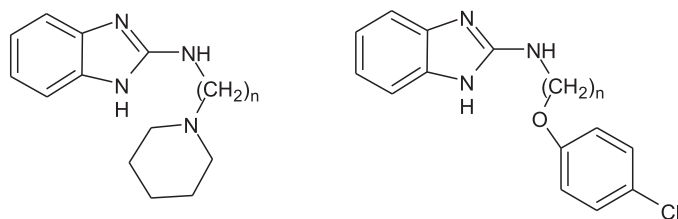
Włoscy uczeni [35–37] zsyntezowali serię pochodnych 2-aminobenzimidazolu **42a-j** i **43** o potencjalnej aktywności antagonistycznej w stosunku do presynaptycznych receptorów H₃.

**42 a-j****43**

- a** R = H **d** R = OCH₃ **g** R = CONHCH₃
b R = Cl **e** R = nC₄H₉ **h** R = NH₂
c R = NO₂ **f** R = COOC₂H₅ **i** R = CH₃
j R = CF₃

Rysunek 38
Figure 38

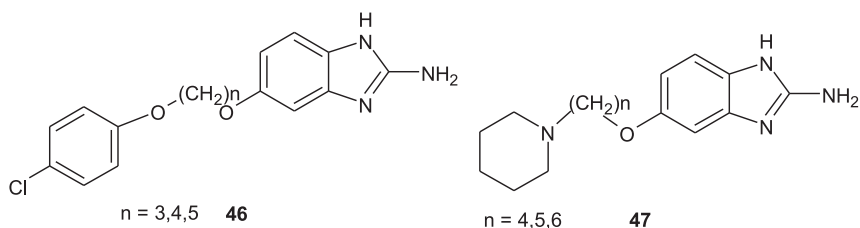
Najwyższą aktywność wykazały pochodne: 2-{6-(piperydyn-1-ylo)heksyloamino}-1H-benzimidazol (**44**) i 2-[5-(*p*-chlorofenoksy)butyloamino]-1H-benzimidazol (**45**) [36].

**44****45**

n = 3,4,5,6,7,8

Rysunek 39
Figure 39

W odróżnieniu od pozostałych inhibitorów aktywne pochodne **46** i **47** są podstawione w pozycji 6 oraz posiadają wolną grupę aminową w pozycji 2 [36].



n = 3,4,5 **46**

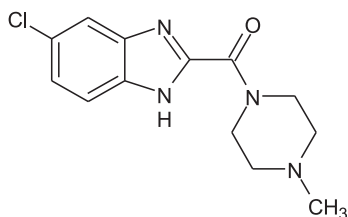
n = 4,5,6 **47**

Rysunek 40
Figure 40

5.4. INHIBITORY RECEPTORA H_4

W ostatnich latach odkryto nowy podtyp receptorów histaminowych – H_4 , które zlokalizowane są w komórkach układu immunologicznego. Odpowiadają one za indukowanie chemotaksji eozynofili i mastocytów.

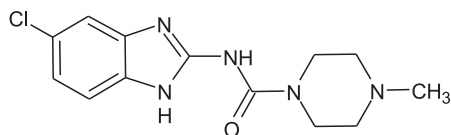
Pierwszym inhibitorem receptorów H_4 był związek **48** otrzymany przez Jabłonowskiego [38].

**48**

Rysunek 41

Figure 41

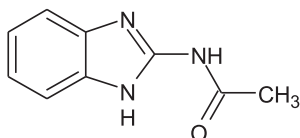
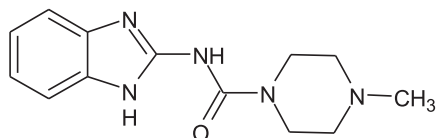
Terzioglu i współpracownicy [39] zsyntezowali piperazynowe pochodne 2-aminobenzimidazolu. Ustalili zależność między budową a zdolnością blokowania receptorów H_4 . Aktywność antagonistyczną wobec tego receptora wykazała pochodna **49**.

**49**

Rysunek 42

Figure 42

2-acetyloaminobenzimidazol (**50**) i 2-[p-(metylo)-piperazynylokarbamoilo]benzimidazol (**51**) charakteryzowały się najsilniejszą zdolnością do inhibicji receptorów histaminowych typu 4-ego.

**50****51**

Rysunek 43

Figure 43

PODSUMOWANIE

Układ 2-aminobenzimidazolu (1) występuje już w ponad 30 zarejestrowanych środkach leczniczych o różnorodnej aktywności biologicznej: w lekach przeciwwirusowych, przeciwbaczych, przeciwhistaminowych, są one także metabolitami inhibitorów pompy protonowej.

Obecnie prowadzone są syntezy i badania biologiczne nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu oraz modyfikacje budowy istniejących już leków i związków aktywnych biologicznie.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schafer-Korting, *Farmakologia i toksykologia*, MedPharm Polska, Wrocław 2010.
- [2] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia leków*, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
- [3] M.J. Tebbe, W.A. Spitzer, F. Victor, S.C. Miller, C.C. Lee, T.R. Sattelberg Sr., E. McKinney, J.C. Tang, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3937.
- [4] M.J. Tebbe, W.A. Spitzer, F. Victor, S.C. Miller, C.C. Lee, T.R. Sattelberg, EP. 747,363; US Appl 483,651; C.A., 1997, **126**, 117971d.
- [5] M.J. Tebbe, W.A. Spitzer, F. Victor, S.C. Miller, C.C. Lee, T.R. Sattelberg; U.S. 5, 545,653 1995; C.A. 1996, **125**, 167986n.
- [6] L. Yun-Fei, G.F. Wang, Y. Luo, W.G. Huang, W. Tang, C.L. Feng, L.P. Shi, Y.D. Ren, J.P. Zuo, W. Lu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 1358.
- [7] T.A. Farghaly, N.A.A. Hafez, E.A. Ragab, H.M. Awad, M.M. Abdalla, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 492.
- [8] T. Middleton, H.B. Lim, D. Montgomery, T. Rockway, H. Tang, X. Cheng, L. Lu, H. Mo, *Antivir. Res.*, 2004, **64**, 35.
- [9] A. El-Sayed, M. Badewey, T. Kappe; *Archiv der Pharmazie*, 1997, **330**, 59.
- [10] R. Schoche-Loop, A. Peassens, M. Bauser, J. Koebberling, F. Ditmer, K. Henninger, D. Lang, D. Paulsen; WO 200501 CA 2005, **142**, 280208z.
- [11] J.H. Chan, S.D. Chamberlain, K.K. Biron, M.G. Davies, R.J. Harvey, D.W. Sellesth, R.E. Dorn-sife, E.H. Frick, L.B. Townsend, J.C. Drach, G.W. Koszalka, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2000, **19**, 101.
- [12] P.P. Seth, E.A. Jefferson, L.M. Risen, S.A. Osgood, *Bioorg. & Med. Chem.*, 2003, **13**, 1669.
- [13] S.A. Rogers, R.W. Huigens III, C. Melander, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 9868.
- [14] S. Özden, D. Atabey, S. Yildiz, H. Göker, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**, 1390.
- [15] R.W. Huigens III, S. Reyes, C.S. Reed, C. Bunders, S.A. Rogers, A.T. Steinhauer, C. Melander, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 663.
- [16] Z.M. Nafal, H.H. Fahmy, H.S. Mohamed, *Arch. Pharm. Res.*, 2002, **25**, 250.
- [17] H. Lopez-Sandoval, M.E. Londono-Lemos, R. Garza-Velasco, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2008, **103**, 1267.
- [18] I.V. Ukrainets, L.A. Grinevich, A.A. Tkach, O.V. Gorokhova, V.N. Kravchenko, G. Sim, *Chem. of Heterocyc. Comp.*, 2011, **46**, 1364.
- [19] P.F. Asobo, H. Wahe, J.T. Mbafor, A.E. Nkengfack, Z.T. Fomum, E.F. Sopbue, D. Dopp, *J. Chem. Soc.*, 2001, **1**, 457.

- [20] S.A. Rogers, R.W. Huigens III, Ch. Melander, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 9868.; R. Frei, A.S. Breitbach, H.E. Blackwell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5226.
- [21] V.S. Pilyugin, Yu. E. Sapozhnikov, N.A. Sapozhnikova, *Russian Journal of General Chemistry*, 2004, **74**, 738.; L. Jia, H. Wong, M. Garza, S.D. Weitman, *J. Pharm. Sci.*, 2003, **91**, 161.
- [22] S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetkovic, *CI&CWQ*, 2011, **17**, 9.
- [23] C. Kus, H. Goker, R. Ertan, N. Altanlar, A. Arkin, *Farmaco*, 1996, **51**, 415.
- [24] S.S. Kukulneko, V.A. Udovenko, V.P. Borusowa, N.L. Kulagina, N.M. Burmakin, E.I. Andreeva, B.E. Zaitsev, M.A. Sanin, V.I. Abelentsev, U.S.S.R. SU 1,636,414, *Oktrytiya Izobert*, 1991, **75**, 11.
- [25] W. Kostowski, Z.S. Herman, *Farmakologia*, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Tom 1,2, 2006.
- [26] N. Bharti, N. Shailendra, M.T. Gonzalez-Garza, D.E. Cruz-Vega, J. Costro-Garza, K. Saleem, F. Naqvi, M.R. Maurya, A. Azam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 869.
- [27] F. Lopez-Vallejo, J.L. Medina-Franco, A. Hernandez-Campos, S. Rodriguez-Morales, L. Yopez, R. Cedillo, R. Castilloa, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 1117.
- [28] Mavrova, Ts. Anelia, Denkova, Pavletta, Tsenov, A. Yordan, Anichina, K. Kameliya, Vutchev, I. Dimitar, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 6291.
- [29] G.A. Holloway, J.B. Baell, A.H. Fairlamb, P.M. Novello, J.P. Parisot, J. Richardson, K.G. Watson, I.P. Street, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 1422.
- [30] K. Lavrador-Erb, S.B. Ravual, J. Yu, S. Zamani-Kord, W.J. Moree, R.E. Petrowski, J. Wen, S. Malany, S.R.J. Hoare, A. Madan, P.D. Crowe, G. Beaton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 2916.
- [31] T. Coon, W.J. Moree, B. Le, J. Yu, S. Zamani-Kord, S. Malany, M.A. Santos, L.M. Hernandez, R.E. Petrowski, A. Sun, J. Wen, S. Sullivan, J. Haelewyn, M. Haedrick, S.J. Hoare, M.J. Bradbury, P.D. Crowe, G. Beaton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 4380.
- [32] W. Nawrocka, *Boll. Chim. Farmaceutico*, 1996, **135**, 18.
- [33] M. Orsetti, L. Oggero, *Inflammation Research*, 1988, **24**, 109.
- [34] M. Stanosz, J. von Mach-Szczypiński, S. Stanosz, *Gin Prakt*, 2005, **86**, 37.
- [35] M. Mor, F. Bordi, C. Silva, S. Rivara, V. Zuliani, F. Vacondio, M. Rivara, E. Barocelli, S. Bertoni, V. Ballabeni, F. Magnanini, M. Impicciatorre, P.V. Plazzi, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 663.
- [36] M. Rivara, V. Zuliani, G. Cocconcelli, G. Morini, M. Comini, S. Rivara, M. Mor, F. Bordi, E. Barocelli, V. Ballabeni, S. Bartoni, P. V. Plazzi, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 1413.
- [37] V. Zuliani, F. Bordi, M. Rivara, C. Silva, F. Vacondio, G. Morini, S. Rivara, E. Barocelli, V. Ballabeni, S. Bertoni, F. Magnanini, P.V. Plazzi, *Il Farmaco*, 2003, **58**, 891.
- [38] J.A. Jablonowski, C.A. Grice, W. Chai, C.A. Dvorak, J.D. Venable, A.K. Kwok, K.Y. Ly, J. Wei, S.M. Baker, P.J. Desai, W. Jiang, S.J. Wilson, R.L. Thurmond, L. Karlson, J.P. Edwards, T.W. Lovenberg, N.I. Caruthers, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 3957.
- [39] N. Terzioglu, R.M. v.Rijn, R.A. Bakker, J.P. De Esch, R. Leurs, *Biorg. Med.Chem.Lett.*, 2004, **14**, 5251.