

**SYNTEZY WYBRANYCH, NOWYCH POCHODNYCH
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU
I ICH MECHANIZMY DZIAŁANIA BIOLOGICZNEGO**

**SYNTHESIS OF SELECTED,
NEW 2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES
AND THEIR MECHANISM OF BIOLOGICAL ACTIVITY**

Anna Nowicka*, Wanda Paulina Nawrocka

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

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu o aktywności przeciwnowotworowej i ich mechanizmy działania
2. Syntezy pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu o aktywności przeciwbakteryjnej i ich mechanizmy działania
3. Syntezy pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu o różnej aktywności biologicznej i ich mechanizmy działania

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

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.

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.

ABSTRACT

Many 2-amino-1*H*-benzimidazole drugs such as antihistaminic mizolastine and norastemizole or antiparasitic mebendazole, albendazole and thiabendazole have been used in clinic [1, 2]. Benomyl and its metabolite Carbendazim are both antifungal and anticancer drugs [4].

Recently, a lot of literature has revealed that 2-amino-1*H*-benzimidazole derivatives could effectively inhibit the growth of various microorganisms, what suggests that 2-aminobenzimidazole compounds should have large potential as a new type of antibacterial [15] and antifungal [18] agents.

A number of 2-aminobenzimidazoles have exhibited antiproliferative *in vitro* properties [11]. Some new compounds, containing in their structures 2-aminobenzimidazole, show interesting and diverse cytotoxic mechanism of action, e.g. induce apoptosis of cancer cells [13]. Some of 2-aminobenzimidazole analogues are histamine and serotonin receptors antagonists [32]. 2-Aminobenzimidazoles derivatives have been frequently found to display a variety of biological activities like anti-inflammatory, antioxidant and anticoagulant [32] properties.

Keywords: 2-amino-1*H*-benzimidazole derivatives, synthesis, biological activity

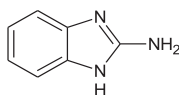
Słowa kluczowe: pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu, syntezy, aktywność biologiczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DIEA lub DIPEA	– diizopropylloetyloamina (ang. <i>N,N-diisopropylethylamine</i>)
h	– godzina (ang. <i>hour</i>)
THF	– tetrahydrofuran (ang. <i>tetrahydrofuran</i>)
DMF	– dimetyloformamid (ang. <i>dimethylformamide</i>)
Boc	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa (ang. <i>t-butoxycarbonyl group</i>)
HATU	– (ang. <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate)
DCM	– dichlorometan (ang. <i>dichloromethane</i>)
DME	– dimetoksyetanol (ang. <i>dimethoxyethanol</i>)
MW	– promieniowanie mikrofalowe (ang. <i>microwave</i>)
TEA	– trietyloamina (ang. <i>triethylamine</i>)
Me	– metyl (ang. <i>methyl</i>)
Et	– etyl (ang. <i>ethyl</i>)
Ac	– acetyl (ang. <i>acetyl</i>)
Ph	– fenyl (ang. <i>phenyl</i>)
DCC	– <i>N,N'</i> -Dicykloheksylokarbodiimid (ang. <i>N,N'-dicyclohexylcarbodiimide</i>)
m-TOR	– kinaza tzw. ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
VEGF	– czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
NMP	– <i>N</i> -metylo-2-pirolidon (ang. <i>N-methyl-2-pyrrolidone</i>)
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu (ang. <i>1,8-diazabicycloundec-7-ene</i>)
MCH	– hormon koncentrujący melaninę (ang. <i>melanin-concentrating hormone</i>)
CDPK	– kinaza zależna od wapnia (ang. <i>calcium dependent protein kinases</i>)
EDC	– 1-Etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid (ang. <i>1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide</i>)

WPROWADZENIE

W poprzednich naszych pracach, dotyczących 2-amino-1H-benzimidazolu (1) i jego pochodnych, zaprezentowano wybrane struktury oraz ich aktywność biologiczną [1, 2]. W następnych pracach przedstawiono wybrane metody syntezy: 2-amino-1H-benzimidazolu i jego pochodnych [3] oraz aktualnie stosowanych leków o różnych mechanizmach działania farmakologicznego [4].



1

Rysunek 1
Figure 1

Piśmiennictwo dotyczące syntezy i aktywności biologicznej oraz zastosowań pozamedycznych nowych pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu jest bardzo obszerne. Z tego względu, w tej pracy przedstawiono wybrane, najbardziej interesujące naszym zdaniem, syntezy pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu, o nowych mechanizmach działania biologicznego, opisane w piśmiennictwie chemicznym ostatnich pięciu lat. Zaprezentowane zostaną związki wykazujące m.in. aktywność: przeciwnowotworową, przeciwbakteryjną, przeciwprzotniakową, przeciwzapalną i inną.

1. SYNTEZY POCHODNYCH 2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ I ICH MECHANIZMY DZIAŁANIA

Kinazy białkowe są enzymami (transferazami), których substratami są białka. Kinazy katalizują reakcje fosforylacji cząsteczki specyficznego białka, co powoduje zmiany jego konformacji, a w konsekwencji zmiany aktywności, zdolności do wiązania się z innymi białkami lub przemieszczenia cząsteczki w obrębie komórki [5].

Kinazy białkowe dzielimy na rodziny:

- kinaz serynowo-treoninowych
- kinaz tyrozynowych.

Zaburzenia aktywności kinaz są częstą przyczyną chorób, zwłaszcza nowotworowych, a ich inhibitory mogą być stosowane w terapiach. Kilka leków będących inhibitorami kinaz białkowych jest obecnie dopuszczonych do leczenia. Trwają również badania kliniczne nowych związków – inhibitorów kinaz.

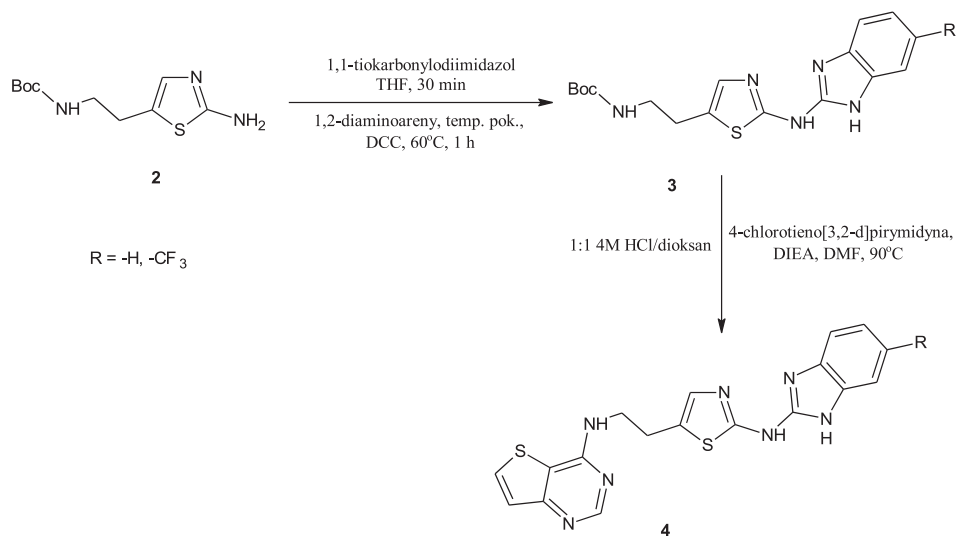
Kinazy Aurora A, B i C są to enzymy należące do kinaz serynowo-treoninowych. Kontrolują procesy mitozy i mejozy w komórce. Ich aktywność jest największa w fazie G2 i M cyklu komórkowego i jest regulowana na drodze jednej lub więcej

fosforylacji [6]. Ze względu na mutację komórek nowotworowych, kinazy Aurora są produkowane w nadmiernych ilościach w wielu typach nowotworów np. piersi, jajnika, okrężnicy czy jąder.

Hamowanie aktywności kinaz zaburza tworzenie wrzeciona podziałowego, co może być wykorzystane w leczeniu nowotworów.

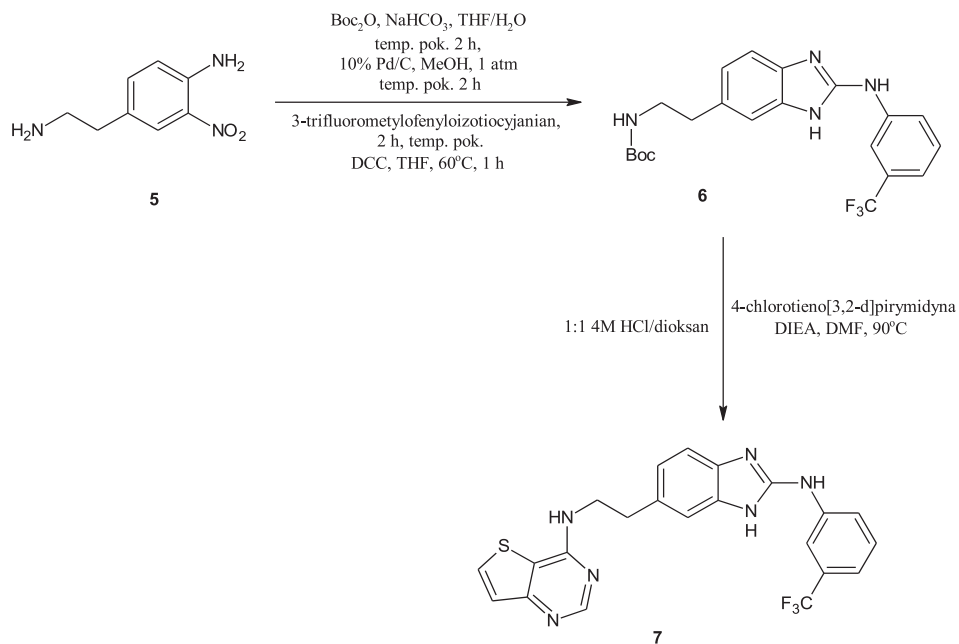
Potencjalnymi inhibitorami kinaz Aurora są serie pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu, zawierające w swej strukturze różne pierścienie i układy heterocykliczne. Zostały one zsyntezowane na dwóch różnych drogach przez zespół amerykańskich naukowców [7] (Schematy 1, 2).

2-Aminotiazol **2** w reakcjach z 1,1-tiokarbonylodiimidazolem i 1,2-diaminoarenami utworzył tiomocznikowe pochodne, które cyklizowano wobec DCC, uzyskując związki **3**. Ich kwaśna hydroliza a następnie reakcja z 4-chlorotieno[3,2-*d*]pirymidyną dały pochodne **4**.



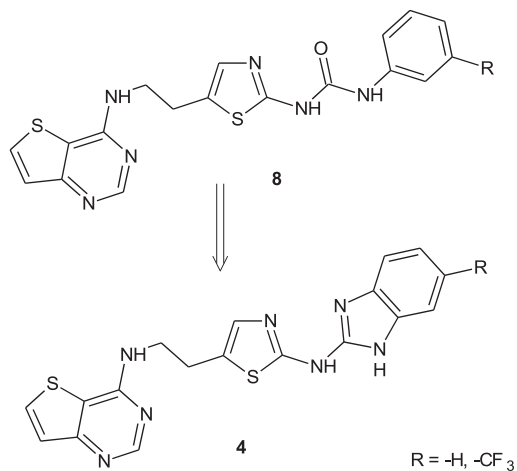
Schemat 1
Scheme 1

W następnej syntezie substratem była 2-nitro-4-aminoetyloanilina (**5**), którą po redukcji i reakcji z izotiocyanianem 3-fluorometylofenylu cyklizowano wobec *N,N'*-Dicykloheksylokarbodiimidu (DCC), uzyskując pochodną 2-aminobenzimidazolu **6**. Jej alkilowanie 4-chlorotieno[3,2-*d*]pirymidyną wobec DIEA w DMF dało produkt **7**.



Schemat 2
Scheme 2

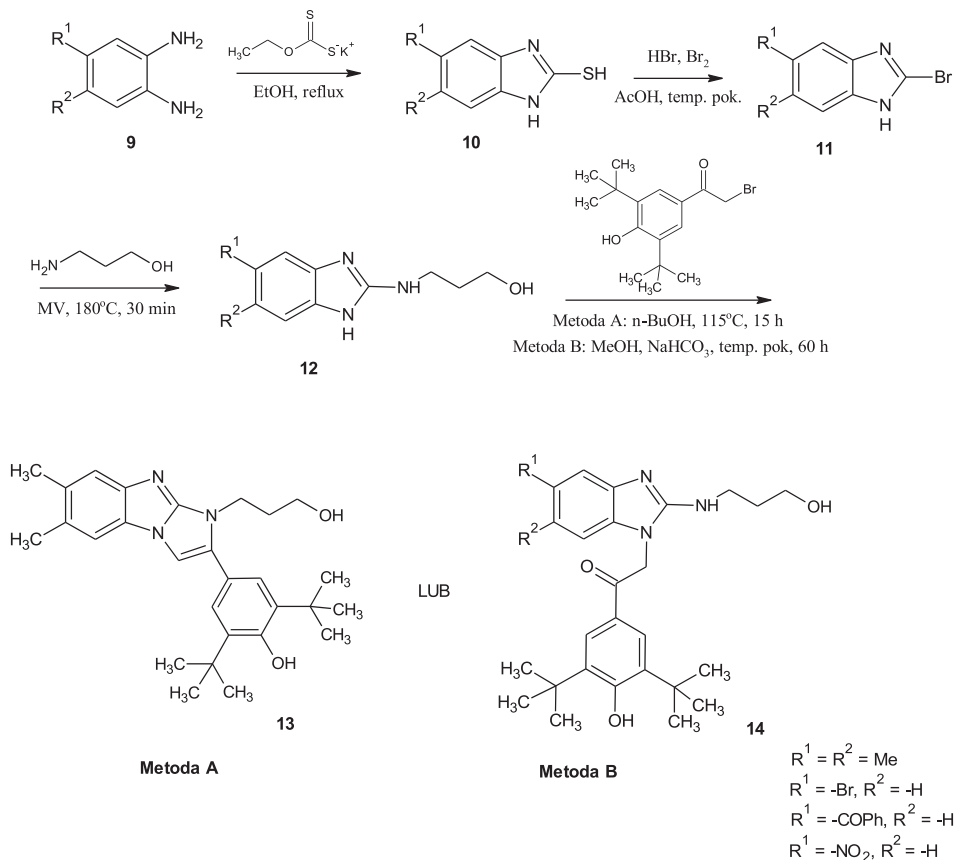
Związki **4**, według autorów pracy, są bioizosterami z pochodnymi biarylo mocznika **8**, które są obecnie w I fazie badań klinicznych.



Rysunek 2
Figure 2

Kinaza białkowa C jest aktywowana proteolitycznie i zależna od fosfolipidów. Bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórki. Aktywna kinaza białkowa C znajduje się w błonach komórkowych, w jądrze komórkowym i cytoplazmie, gdzie katalizuje fosforylacje białek komórkowych [8]. Prowadzi to do istotnych zmian biologicznych, różnicowania się komórek oraz indukcji fenotypu nowotworowego. W komórkach nowotworowych oraz w przerzutach obserwuje się wysoki poziom ekspresji kinazy białkowej C.

Peddibholta i in. [9] otrzymali serię pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu, inhibitorów kinazy białkowej C (Schemat 3).



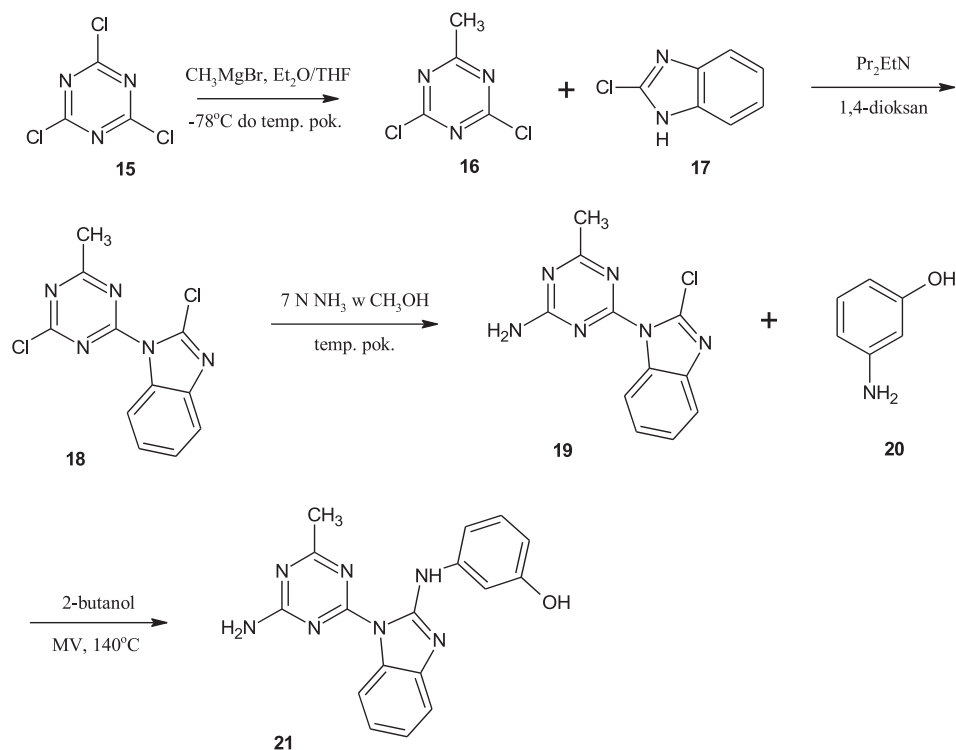
Schemat 3
Scheme 3

Substratami syntez były podstawione *o*-fenylenodiaminy **9**, które w reakcji z ksantogianem potasu tworzyły tiole **10**. Ich bromowanie, a następnie amonoliza w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 180°C dały pochodne 2-(1-hydroksypropyloamino)-benzimidazolu **12**. W końcowym etapie syntez związku **12** alkilowano 1-(3,5-di-*t*-butylo-4-hydroksyfenylo)-2-bromoetanonem. Alkilowanie związków

metodą A, w podwyższonej temperaturze we wrzącym butanolu dało nieaktywną tricykliczną pochodną **13**. Natomiast alkilowanie metodą B, w temperaturze pokojowej w metanolu wobec wodorowęglanu sodu dało 1-podstawione pochodne **14**, które były inhibitorami kinazy białkowej C.

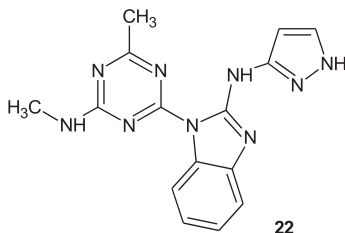
Kinaza treoninowo-serynowa m-TOR reguluje wzrost, proliferację i ruch komórki, jak również procesy translacji oraz transkrypcji. Integruje wiele szlaków sygnalizacyjnych komórki np. insulinowy i czynników wzrostu czy szlak mitogenów [10]. Zaburzenie szlaku kinazy mTOR może być czynnikiem patogenezy wielu chorób, w tym nowotworowych. Inhibitorami kinazy mTOR są m.in. stosowane w transplantologii leki immunosupresyjne.

Selektywnymi inhibitorami mTOR są także pochodne triazynobenzimidazolu otrzymane wg Schematu 4 [11]. W pierwszym etapie 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazynę (**15**) poddano reakcji Grignarda uzyskując 2,6-dichloro-4-metylo-1,3,5-triazynę (**16**). Alkilowanie 2-chloro-1H-benzimidazolu (**17**) triazyną **16** dało 1-(triazyn-2-yl)-2-chloro- pochodną benzimidazolu **18**. W następnych etapach związek **18** poddano dwukrotnie amonolizie. W łagodnych warunkach w reakcji z amoniakiem w metanolu amonolizie uległ chlor w pozycji 6 pierścienia triazyny. Kolejna amonoliza prowadzona m-hydroksyaniliną (**20**) w reaktorze mikrofalowym, w drastycznych warunkach, doprowadziła do powstania związku **21**.



W analogicznych syntezach otrzymano związki, które zawierały w pozycji 2 benzimidazolu różne pierścienie heterocykliczne. Pochodne te wykazywały wysoką selektywność i zdolność hamowania kinazy mTOR.

82% Inhibicję mTOR, selektywność względem innych kinaz oraz najlepsze parametry farmakologiczne wykazywała pochodna 2-(pirazol-5-yl)-aminobenzimidazolu **22**. Była ona także testowana *in vivo* na zwierzętach.



Rysunek 3
Figure 3

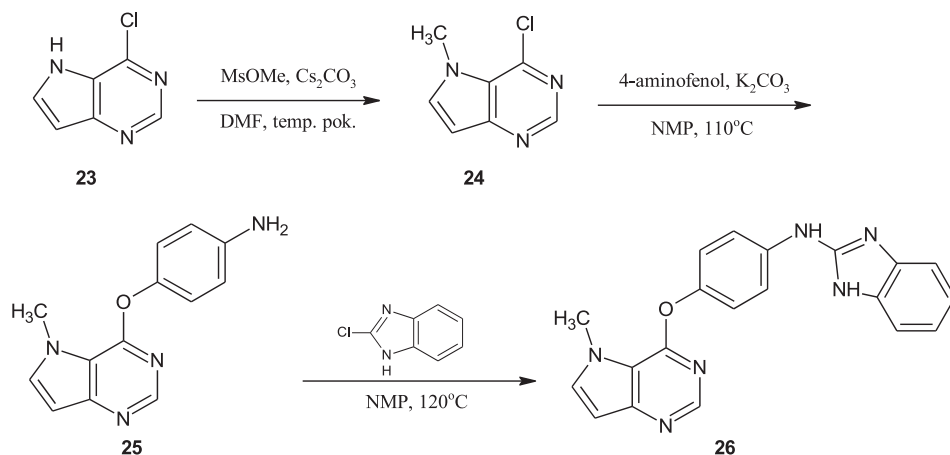
Angiogeneza jest procesem tworzenia nowych naczyń włosowatych w guzach nowotworowych, umożliwiając im rozrost przez zaopatrzenie w substancje odżywcze i tlen.

VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) jest grupą ważnych białek sygnalizacyjnych, które biorą udział w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych – angiogenezie. Stymulują odpowiedź komórkową poprzez wiązanie do receptorów kinaz tyrozynowych (VEGFR) na powierzchni komórki. Wyróżnia się trzy receptory kinaz tyrozynowych (VEGFR1,2,3) [12]. Receptor VEGFR-2 pośredniczy niemal we wszystkich znanych odpowiedziach komórkowych na VEGF.

Jedną ze strategii leczenia guzów nowotworowych jest blokowanie aktywności białek VEGF lub receptorów VEGFR.

Inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGFR-2 były serie związków otrzymane przez japońskich uczonych [13] (Schemat 5).

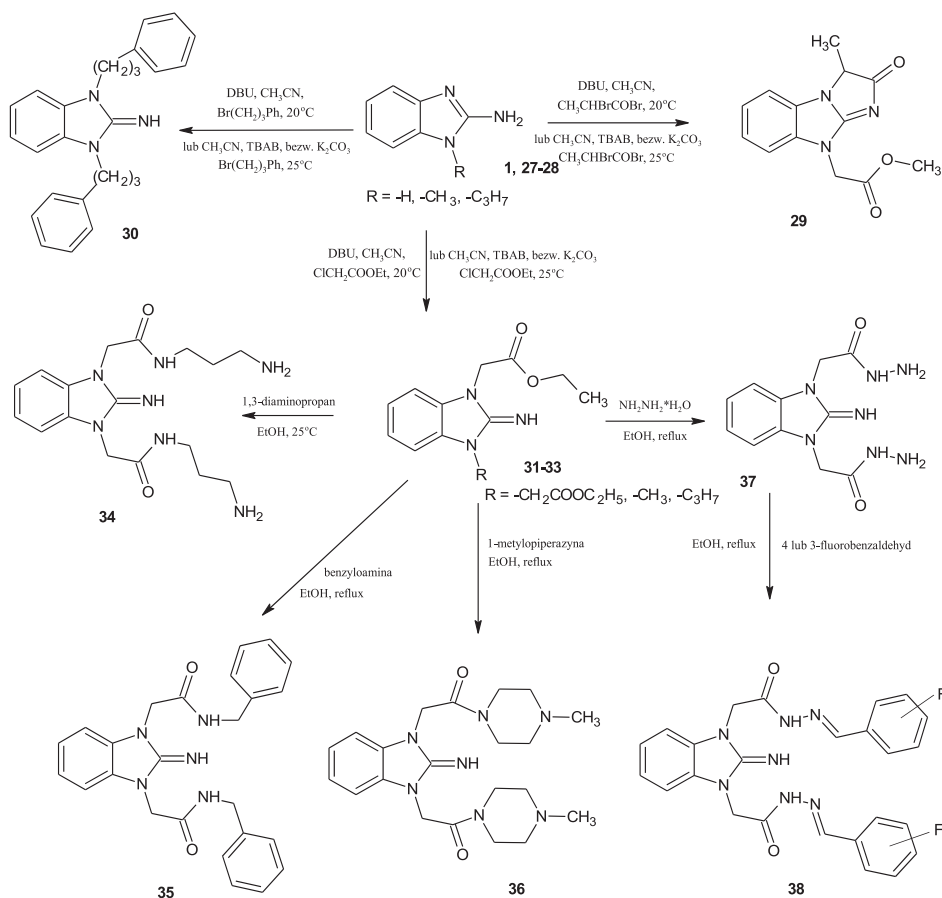
W pierwszym etapie syntezy 4-chloro-pirol[3,2-d]pirymidynę (**23**) poddano alkilowaniu metylosulfonianem metylu (mesylan metylu) uzyskując 4-chloro-5-metylo-pirol[3,2-d]pirymidynę (**24**). Utworzyła ona z *p*-aminofenolem 4-aminofenylenookso-5-metylo-pirol[3,2-d]pirymidynę (**25**) – substrat do amonolizy 2-chlorobenzimidazolu. Amonoliza prowadzona w podwyższonej temperaturze doprowadziła do powstania związku **26**, który był inhibitorem kinazy VEGFR.



Schemat 5
Scheme 5

Serię nowych 1,3-dipodstawionych pochodnych 2,3-dihydro-1-iminobenzimidazoli, otrzymali Mavrova i in. [14] (Schemat 6). 2-Amino-1*H*- lub 1-alkilo-2-amino-benzimidazol poddano reakcjom z halogenkami: 1-bromo-3-fenylpropanu, bromkiem kwasu α -bromopropionowego, estrem etylowym kwasu chloroocotwego wobec katalizatorów. Uzyskane pochodne 3-etoksykarbonylowe **31-33** poddano amonolizie 1,3-diaminopropanem, benzyloaminą, 4-metylopiperazyną oraz hydrazyną, uzyskując związki **34-37**. Powstały hydrazyd **37** w reakcjach z 3- lub 4-fluorobenzaldehydem utworzył zasady Schiffa **38**.

Najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich linii komórek nowotworowych: raka odbytu HT-29, raka piersi MDA-MB-231 i raka śledziony wykazywały związki **30, 34, 36**.



Schemat 6
Scheme 6

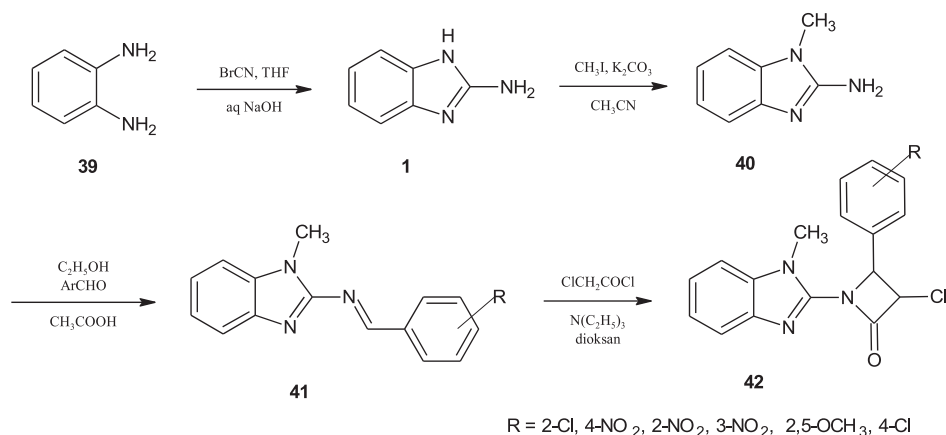
2. SYNTEZY POCHODNYCH 2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU O AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ I ICH MECHANIZMY DZIAŁANIA

Zakażenia bakteryjne stanowią w dalszym ciągu nieprzejdany problem współczesnej medycyny. Działania niepożądane dotychczas stosowanych środków, narastająca oporność bakterii ogranicza skuteczność antybiotyków, co wymusza poszukiwanie nowych leków o działaniu przeciwbakteryjnym, również wśród pochodnych 2-amino-1H-benzimidazolu.

Noolvi i in [15] otrzymali serię zasad Schiffa, pochodnych 1-metylo-2-amino-benzylidenbenzimidazolu, którą poddali cyklizacji chlorkiem kwasu chlorooctowego, uzyskując azetydynony **42**.

W badaniach skiriningowych *in vitro* silne właściwości przeciwbakteryjne przeciwko bakteriom Gram(+) (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumillus*) i Gram(-) (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) wykazywały zasady Schiffa **41** oraz pochodne azytydynonu **42**. W prowadzonych badaniach Ampicilina stosowana była jako lek referencyjny.

Dodatkowo pochodne azytydynonu w badaniach *in vitro* wykazywały aktywność cytotoksyczną, porównywalną z cyklofosfamidem.

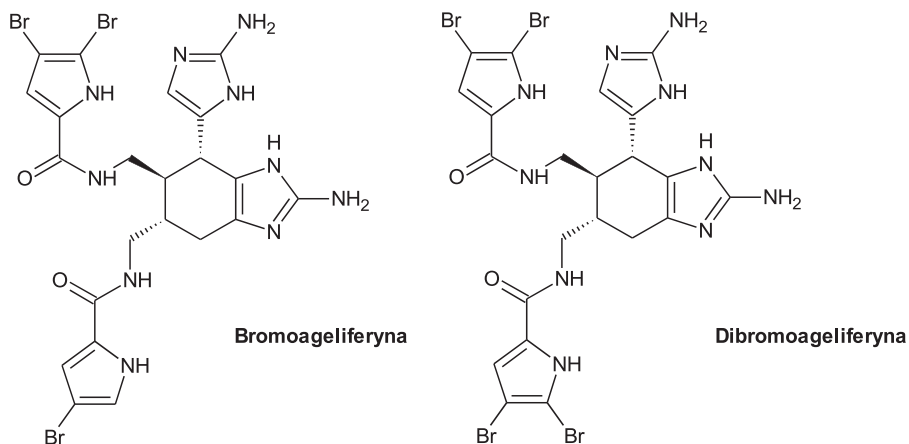


Schemat 7
Scheme 7

Istotne utrudnienie w leczeniu zakażeń bakteryjnych, szczególnie wewnątrzszpitalnych, stanowią biofilmy bakteryjne. Biofilm bakteryjny to społeczność komórek, która jest nieodwracalnie związana z jakimś podłożem. Złożona struktura biofilmu oraz odmienne cechy fizjologiczne mikroorganizmów go tworzących powoduje powstawanie lekooporności na antybiotyki oraz na działanie różnych czynników bakteriobójczych.

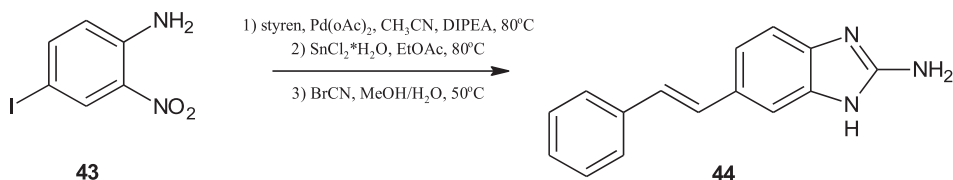
Przykładami bakterii tworzących biofilmy są *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*.

Bromoageliferyna i *dibromoageliferyna* są naturalnymi, wyizolowanymi z gąbek morskich *Agelas conifera* alkaloidami, zawierającymi w swej strukturze 2-aminocykloheksyloimidazol. Alkaloidy te hamują m.in. biofilm bakterii Gram – *Rhodospirillum salexigens* [16].



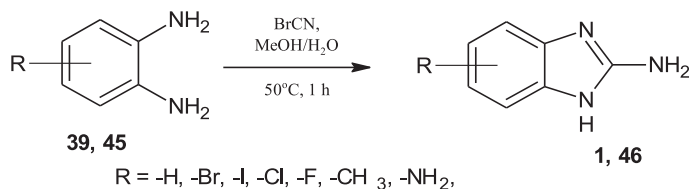
Rysunek 4
Figure 4

Amerykańscy uczeni Frei in. [17] zsyntezowali 5-styrylo-2-amino-1-H-benzimidazol (**44**), który silnie hamował biofilmy bakteryjne szczepów *Pseudomonas aeruginosa*.



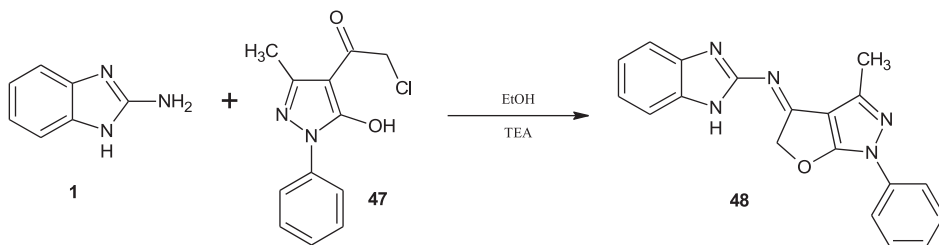
Schemat 8
Scheme 8

Kontynuując syntezy i badania mikrobiologiczne uzyskali pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu, podstawione w pierścieniu fenylowym (Schemat 9). Otrzymane związki **1**, **46** hamowały wzrost biofilmu dzikiego szczepu *Pseudomonas aeruginosa*. Najwyższą zdolność hamowania, i dodatkowo rozprzestrzeniania się biofilmu bakteryjnego wykazywały 2-amino-1H-benzimidazol (**1**) oraz 5,6-dimetylo-2-amino-1H-benzimidazol.



Schemat 9
Scheme 9

N-[(4*Z*)-3-metylo-1-fenylo-1*H*-furo[2,3-*c*]pirazol-1(5*H*)-ylideno-2-amino-1*H*-benzimidazol (**48**) został otrzymany w reakcji alkilowania 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**) 2-chloro-1-(5-hydroksy-3-metylo-1-fenylo-1*H*-pirazol-4-yl)etenem (**47**) [18] przez Bandock'a i in. [19] (Schemat 10). W testach *in vitro* związek **48** wykazywał wysoką aktywność wobec wielu szczepów bakterii Gram(+) (*Bacillus subtilis* i *Bacillus thuringiensis*) i Gram(-) (*Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*) oraz dodatkowo wysoką aktywność wobec grzybów *Botrytis fabae* i *Fusarium oxysporum*.



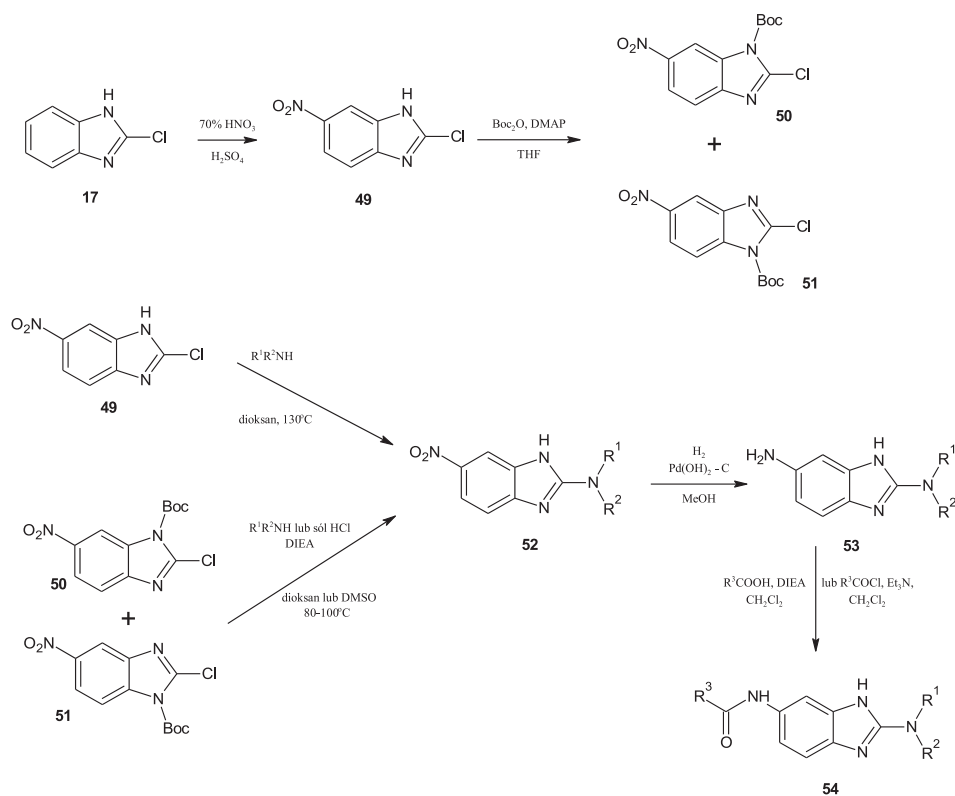
Schemat 10
Scheme 10

3. SYNTEZY POCHODNYCH 2-AMINO-1*H*-BENZIMIDAZOLU O RÓŻNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ I ICH MECHANIZMY DZIAŁANIA

Otyłość jest wynikiem współdziałania wielu czynników natury środowiskowej, uwarunkowań genetycznych, zaburzeń ośrodkowych, endokrynopatii. Ostatnie badania chińskich naukowców z Shanghai Jiao Tong University wskazują, że za otyłość mogą być odpowiedzialne toksyny wydzielane przez bakterie *Enterobacter*, obecne w okrężnicy przy niskim pH [20].

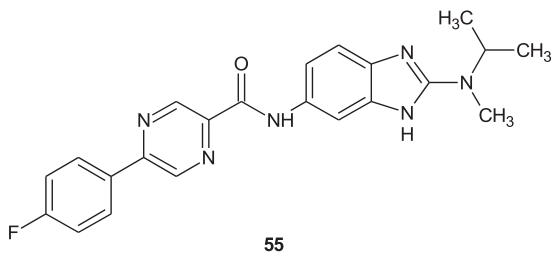
Hormon koncentrujący melaninę (MCH) jest istotnym mediatorem homeostazy energetycznej, a jego nadaktywność zaobserwowano u otyłych zwierząt. Zakłócenie ekspresji genu MCH sprzyja zmniejszeniu spożycia pokarmu i zwiększeniu tempa przemiany materii. Wykazano, że przewlekłe podawanie peptydowych antagonistów MCH-R1 hamuje łaknienie i przyrost masy ciała u zwierząt z otyłością wywołaną dietą. Antagoniści receptora MCH-R1 mogą mieć więc zastosowanie w leczeniu otyłości [21], dodatkowo stanów lękowych i depresji [22], natomiast agoniści w leczeniu osteoporozy [23].

Silnymi antagonistami MCH-R1 są pochodne 2-aminobenzimidazolu, przedstawione wzorem ogólnym **54** (Schemat 11), otrzymane przez japońskich naukowców [24].



Schemat 11
Scheme 11

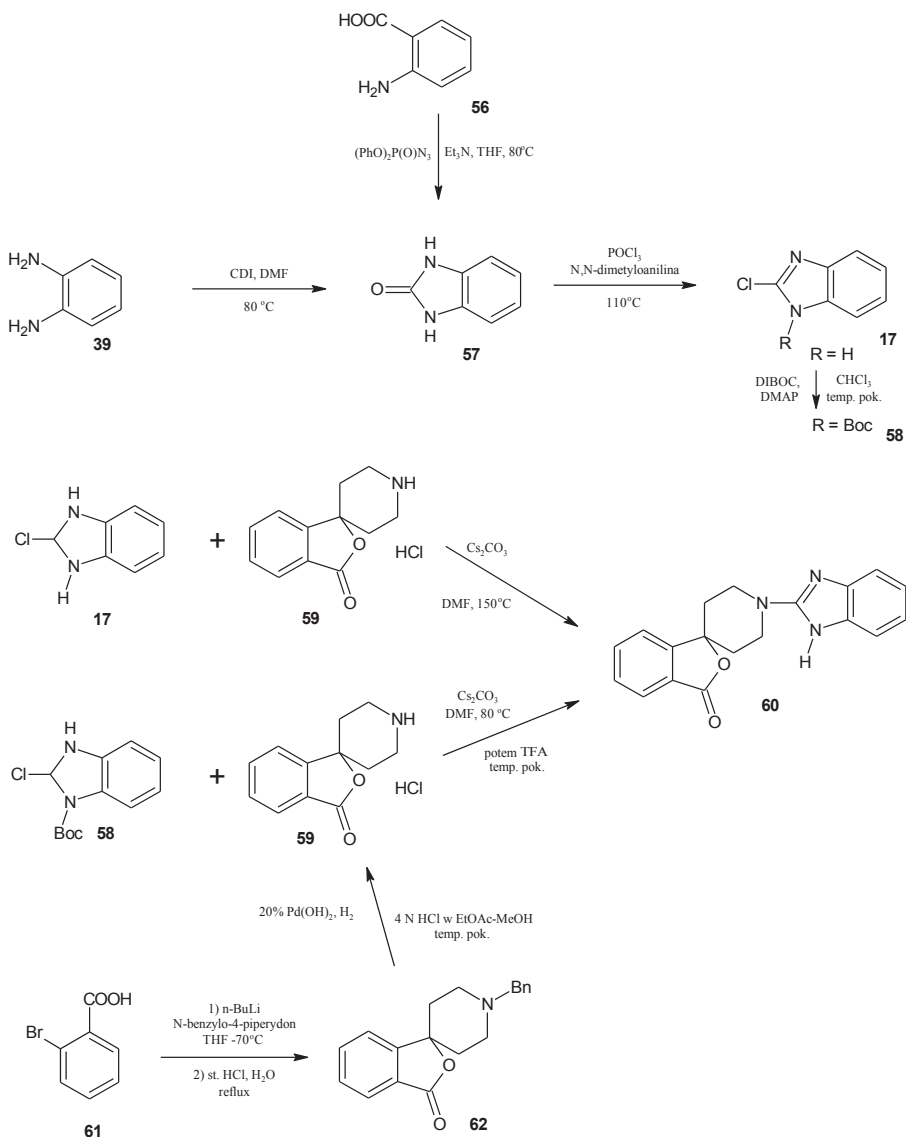
Najsilniejszą antagonistą receptora MCH-R1 *in vitro*, przy dobrej przenikalności do mózgu, był 2-(N-izopropyl-N-metylo)-5-[[5-(4-fluorofenyl)pirazylo-2-yl]karbonylamino]-2-aminobenzimidazol (55).



Rysunek 5
Figure 5

Neuropeptyd Y (NPY) jest przekąźnikiem, który występuje w rdzeniu przedłużonym, podwzgórz i autonomicznym układzie nerwowym. Wpływa na wiele

procesów zależnych od OUN, m.in. modyfikuje przyjmowanie pokarmów, spożycie etanolu, wpływa na rytmy okołodobowe, procesy pamięciowe czy zachowania lękowe [25]. NPY ma zdolność łączenia się z 6 typami receptorów Y1-6. Receptor Y5, występuje w obszarach mózgu związanych z regulacją przyjmowania pokarmów: hipokampie, korze węchowej. Pobudzenie receptora Y5 nasila przyjmowanie pokarmu.



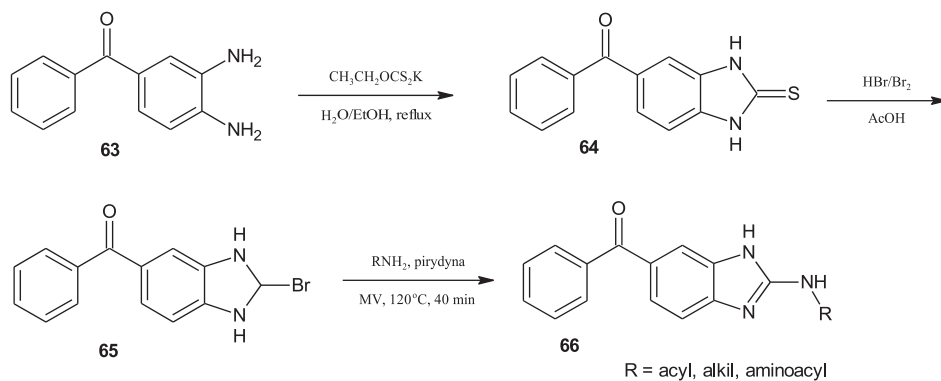
Schemat 12
Scheme 12

Projekt, syntezy oraz zależność między strukturą a aktywnością, nowej klasy 2-[3-oksospiro(izobenzofurano-1(3H),4'-piperdyn)-1ylo]benzimidazoli opisali w swojej pracy Ogino i in [26]. Otrzymane związki **60** są selektywnymi antagonistami receptora Y5 (Schemat 12).

Toxoplasma gondii i *Cryptosporidium parvum* są pierwotniakami chorobotwórczymi, które wywołują infekcje u ludzi i zwierząt domowych. *T. gondii* powoduje u ludzi chorobę odzwierzęcą – toksoplazmozę, a *C. parvum* wywołuje groźne zakażenia układu pokarmowego. Aktualnie stosowanym na świecie lekiem przeciw pierwotniakowi *C. parvum* jest Nitazoxanid.

U obu pasożytów stwierdzono obecność zależnych od wapnia kinaz białkowych TgCDPK1 i CpCDPK1, które są punktem uchwytu dla nowo zsyntezowanych przez Zhang'a i in. [27] pochodnych benzoilobenzimidazoli **66**, **68**, **70**, **75** (Schematy 13–16).

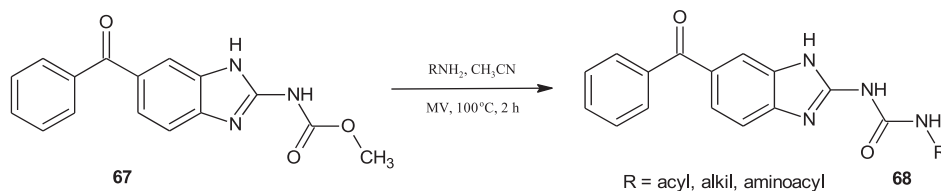
Substratami syntezy, przedstawionej na Schemacie 13, była 4-benzoilo-*o*-fenyldiamina (**63**), która w reakcji z ksantogianem potasu utworzyła 5-benzoilo-2-tio-1,3-*H*-benzimidazol (**64**). Jego bromowanie w kwasie octowym i następnie amonoliza aminami II-rzędowymi dały 2-acyloamino-, 2-alkiloamino pochodne **66**.



Schemat 13

Scheme 13

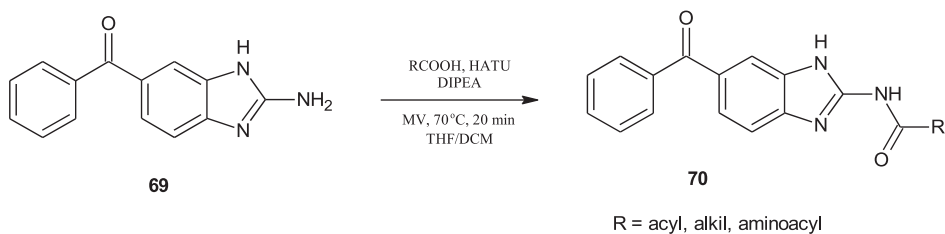
W syntezy, przedstawionej na Schemacie 14 *N*-(6-benzoilo-1*H*-benzimidazol-2-ylo)karbaminian metylu (**67**) (Mebendazol – lek przeciworobaczy) poddano amonolizie uzyskując pochodne mocznika **68**.



Schemat 14

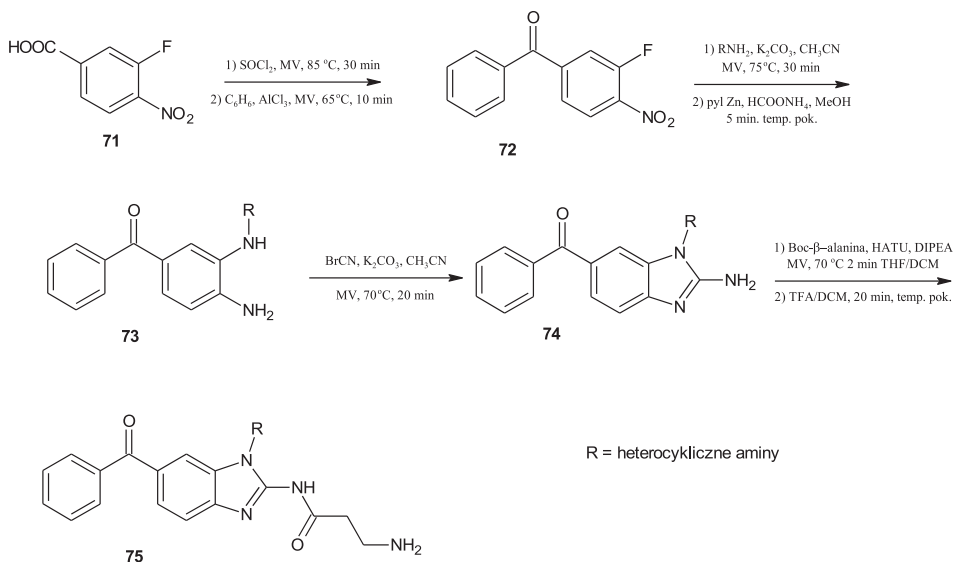
Scheme 14

Kontynuując prace, ci sami autorzy, poddali acylowaniu w reaktorze mikrofalowym 2-amino-6-benzoilo-1H-benzimidazol (**69**) uzyskując amidy **70** (Schemat 15).



Schemat 15
Scheme 15

Właściwości przeciwprzeciwniakowe wykazywały także pochodne, otrzymane z kwasu 3-fluoro-4-nitrobenzoesowego (**71**), kolejno w reakcjach chlorowania i acylowania metodą Friedla-Craftsa – **72**, amonolizy i redukcji – **73**, a następnie w cyklokondensacji Leonarda – **74**. Uzyskaną pochodną 6-benzoilo-2-aminobenzimidazolu **74** acylowano Boc- β -alaniną, uzyskując aktywny produkt **75**.



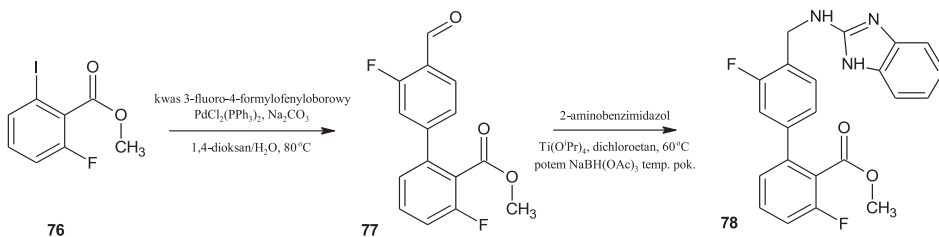
Schemat 16
Scheme 16

Bradykinina jest peptydowym hormonem tkankowym, który uczestniczy w reakcjach zapalnych i alergicznych. Zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych, w wyniku czego powstaje obrzęk i zapalenie, a w tkankach zależnych od insuliny zwiększa transport glukozy do komórek [28]. Większość z wyżej wymienionych działań jest związana z funkcją bradykininowego receptora B2. Natomiast w sytuacji

działania czynnika uszkodzającego (infekcje, uszkodzenie tkanek czy stany zapalne) indukowany jest receptor B1 dla bradykininy.

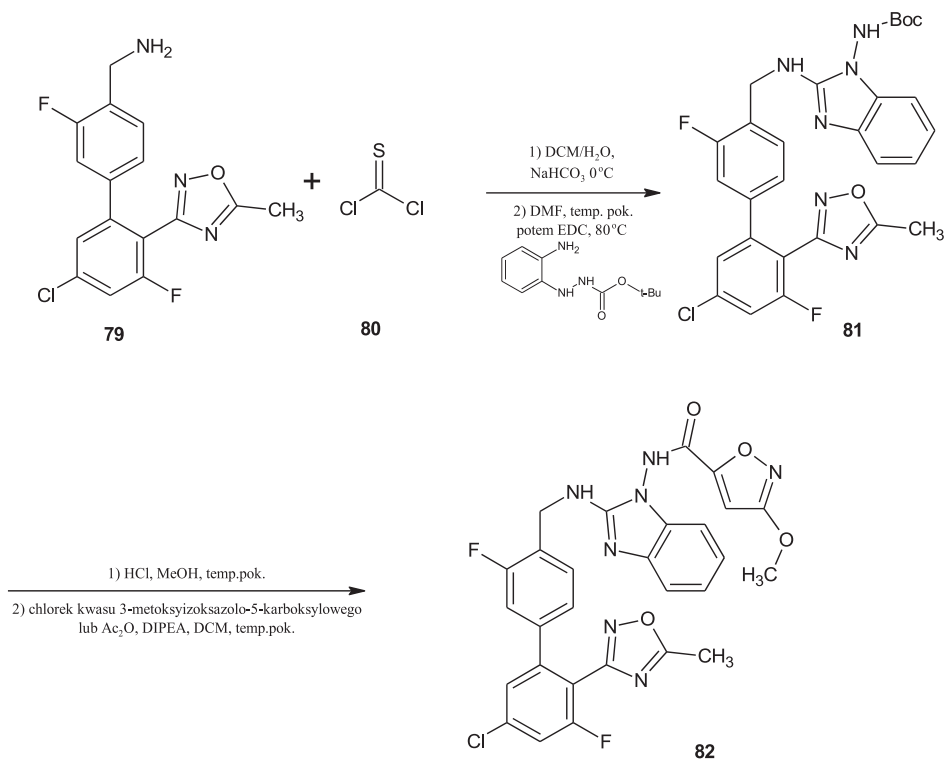
Niemieccy naukowcy Zischinsky i in. w serii trzech prac opisali syntezę nowych antagonistów receptorów bradykininy B1 [29–31]. Wśród zsyntezowanych związków są również pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu [30] (Schematy 17, 18).

W jednej z syntez substratem był ester metylowy kwasu 2-fluoro-6-jodo-benzoesowego (76), który po alkiowaniu utworzył formylopochoďną 77. Jej redukcyjne alkiowanie dało 2-[4-(3-fluoro-2-metoksykarbonylofenylo)-2-fluorobenzyl]-amino-1*H*-benzimidazol (78) (Schemat 17).



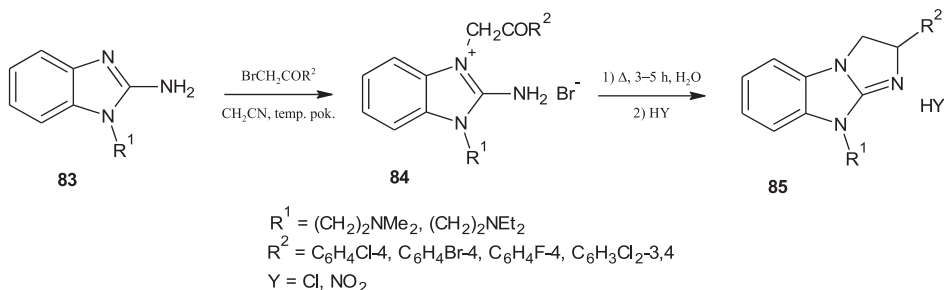
Schemat 17
Scheme 17

W następnej syntezie (Schemat 18) pochodną 1,2,4-oksadiazolu 79 poddano kolejno reakcjom z tiofosgenem (80) i z pochodną fenylhydrazyny uzyskując pochodną 1-tertbutyloamino-2-aminobenzimidazolu 81. Jej acylowanie chlorkiem kwasu 3-metoksyizoksazolo-5-karboksylowego dało produkt 82, zawierający w swej strukturze trzy pięciocłonowe pierścienie heterocykliczne: izooksazol, imidazol, 1,2,4-oksadiazol. Według autorów, obecność małych – heterocyklicznych pierścieni w cząsteczce związku jest konieczna, by miał on zdolność blokowania receptora B1 dla bradykininy.



Schemat 18
Scheme 18

Serię pochodnych imidazo[1,2-a]benzimidazoli, w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli, o różnorodnej aktywności biologicznej otrzymali rosyjscy uczeni [32] (Schemat 19). 1-Podstawiony-2-aminobenzimidazol **83** w reakcjach z *o*-bromoacetofenonami utworzył 3-fenacylo pochodne **84**, które w wyniku termicznej cyklizacji, dały pochodne imidazo[1,2-a]benzimidazolu **85**. Związki te wykazywały wielokierunkową aktywność biologiczną. Działały m.in. antyagregacyjnie na płytki krwi, antyarytmicznie i antyoksydacyjnie. Były antagonistami receptorów serotoninowych 5HT₂, 5HT₃, histaminowych H1 i agonistami receptorów opioidowych κ .



Schemat 19

Scheme 19

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono, na 19 schematach, wybrane syntezy pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu o różnorodnej aktywności biologicznej oraz ich mechanizmy działania. Są to związki opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Działają one przeciwnowotworowo *in vitro*, przeciwbakteryjnie, przeciwpierwotniakowo. Wśród związków o różnej aktywności biologicznej są antagoniści receptorów: bradykininowego B1, Y5, serotoninowych 5HT₂, 5HT₃ i histaminowych H1.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 811.
- [2] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 839.
- [3] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, *Wiad. Chem.*, 2013, **67**, 7-8 (przyjęta do druku).
- [4] A. Nowicka, W.P. Nawrocka, *Wiad. Chem.*, 2013, **67**, 7-8 (przyjęta do druku).
- [5] W. Kostowski, Z.S. Herman, *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
- [6] R. Crane, B. Gadea, L. Littlepage, H. Wu, J.V. Ruderman, *Biol. Cell.*, 2003, **96**, 215.
- [7] M. Zhong, M. Bui, W. Shen, S. Baskaran, D.A. Allen, R.A. Elling, W. M. Flanagan, A.D. Fung, E.J. Hanan, S.O. Harris, S.A. Heumann, U. Hoch, S.N. Ivy, J.W. Jacobs, S. Lam, H. Lee, R.S. McDowell, J.D. Oslob, H.E. Purkey, M.J. Romanowski, J.A. Silverman, B.T. Tangonan, P. Taverna, W. Yang, J.C. Yoburn, C.H. Yu, K.M. Zimmerman, T. O'Brien, W. Lew, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5158.
- [8] H. Mellor, J. Parker, *Biochem. J.*, 1998, **332**, 281.
- [9] S. Peddibhotla, R. Shi, P. Khan, L.H. Smith, A. Mangravita-Novo, M. Vicchiarelli, Y. Su, K.J. Okolotowicz, J.R. Cashman, J.C. Reed, G.P. Roth, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 4793.
- [10] C. Beevers, F. Li, L. Liu, S. Huang, *Int. J. Cancer*, 2006, **119**, 757.
- [11] E. A. Peterson, P.S. Andrews, X. Be, A.A. Boezio, T.L. Bush, A.C. Cheng, J.R. Coats, A.E. Colletti, K.W. Copeland, M. DuPont, R. Graceffa, B. Grubinska, J.C. Harmange, J.L. Kim, E.L. Mullady, P. Olivieri, L.B. Schenkel, M.K. Stanton, Y. Teffera, D.A. Whittingtonf, T. Cai, D.S. Laa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 2064.
- [12] P. Gerwins, L. Claesson-Welsh, *Encyclopedia of Cancer*, 2002, **1**, 135.

- [13] Y. Oguro, N. Miyamoto, K. Okada, T. Takagi, H. Iwata, Y. Awazu, H. Miki, A. Hori, K. Kamiyama, S. Imamura, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 7260.
- [14] A.T. Mavrova, D. Wesselinova, N. Vassilev, J.A. Tsenov, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 3362.
- [15] M. Noolvi, S. Agrawal, H. Patel, A. Badiger, M. Gaba, A. Zambre, *Arabian Journal of Chemistry*, dostępny online 19 luty 2011.
- [16] U. Bickmeyer, *Toxicol.*, 2005, **45**, 627.
- [17] R. Frei, A.S. Breitbach, H.E. Blackwell, *Angew. Chem.*, 2012, **124**, 5316.
- [18] B.S. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, 1959, **13**, 1668.
- [19] S. Bondock, W. Khalifa, A.A. Fadda, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 2555.
- [20] L. Zhao, *New Scientist*, 2012, **2896**, 13.
- [21] D.R. Luthin, *Life Sci.*, 2007, **81**, 423.
- [22] T. Shimazaki, T. Yoshimizu, S. Chaki, *CNS Drugs*, 2006, **20**, 801.
- [23] Y.M. Bohlooly, M. Mahlapuu, H. Andersén, A. Astrand, S. Hjorth, L. Svensson, J. Törnell, M.R. Snaith, D.G. Morgan, C. Ohlsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, **318**, 964.
- [24] M. Moriya, H. Kishino, S. Sakuraba, T. Sakamoto, T. Suga, H. Takahashi, T. Suzuki, M. Ito, J. Ito, R. Moriya, N. Takenaga, H. Iwaasa, A. Ishihara, A. Kanatani, T. Fukami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 3568.
- [25] K. Bobińska, J. Szemraj, T. Pietras, K. Zboralski, P. Gałęcki, *Psychiatria Polska*, 2008, **XLII**, 889.
- [26] Y. Ogino, N. Ohtake, Y. Nagae, K. Matsuda, M. Moriya, T. Suga, M. Ishikawa, M. Kanesaka, Y. Mitobe, J. Ito, T. Kanno, A. Ishihara, H. Iwaasa, T. Ohe, A. Kanatani, T. Fukami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 5010.
- [27] Z. Zhang, K.K. Ojo, S.M. Johnson, E.T. Larson, P. He, J.A. Geiger, A. Castellanos-Gonzalez, A. Clinton White Jr., M. Parsons, E. A. Merritt, D.J. Maly, C.L.M.J. Verlinde, W.C. Van Voorhis, E. Fan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5264.
- [28] I. Duka, S. Shenouda, C. Johns, E. Kintsurashvili, I. Gavras, H. Gavras, *Hypertension*, 2001, **38**, 1355.
- [29] M. Schaudt, E. Locardi, G. Zischinsky, R. Stragies, J.R. Pfeifer, C. Gibson, D. Scharn, U. Richter, H. Kalkhof, K. Dinkel, K. Schnatbaum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1225.
- [30] G. Zischinsky, R. Stragies, M. Schaudt, J.R. Pfeifer, C. Gibson, E. Locardi, D. Scharn, U. Richter, H. Kalkhof, K. Dinkel, K. Schnatbaum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1229.
- [31] K. Schnatbaum, M. Schaudt, R. Stragies, J.R. Pfeifer, C. Gibson, E. Locardi, D. Scharn, U. Richter, H. Kalkhof, K. Dinkel, G. Zischinsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1233.
- [32] V.A. Anisimova, A.A. Spasov, I.E. Tolpygin, V.I. Minkin, M.V. Chernikov, D.S. Yakovlev, A. Yu. Stukovina, I.I. Goryagin, O. Yu. Grechko, N.V. Kirillova, V.A. Kosolapov, E.V. Tibir'kova, O.A. Salaznikova, L.V. Naumenko, N.A. Gurova, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2010, **44**, 345.

Praca wpłynęła do Redakcji 28 stycznia 2013

