

Ciklički derivati benzimidazola i njihovo antitumorsko djelovanje

M. Hranjec i G. Karminski-Zamola*

Zavod za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva
i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu,
Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska

U posljednjih nekoliko godina interes za proučavanjem kemije benzimidazola znatno je porastao zbog njihovog širokog spektra biološkog djelovanja, kao i mnogobrojnih mogućnosti primjene kao materijala u elektronici, u elektrokemiji za zaštitu od korozije, polimera ili optičkih materijala. Struktura benzimidazola sadržana je u vitaminu B₁₂ kao i u strukturi mnogih terapijskih agensa koji imaju antitumorsko, antiinfektivno, antibakterijsko, antifungalno i mnoga druga biološka djelovanja. Ciklički derivati benzimidazola poput benzimidazo[1,2-a]kinolina, benzimidazo[1,2-c]kinazolina, benzimidazo[2,1-b]izokinolina kao i mnogi drugi privukli su znatnu pažnju kako organskih sintetskih tako i medicinskih kemičara zbog interesantnih bioloških značajki, ponajprije vrlo dobrog antitumorskog djelovanja. Ciklički derivati benzimidazola imaju planarnu strukturu koja im omogućuje interkaliranje između parova baza dvostruke uzvojnice DNA. Interkalativni način vezivanja danas je jedan od najvažnijih u djelovanju antitumorskih lijekova.

Ključne riječi: *Benzimidazoli, ciklički derivati benzimidazola, antitumorska aktivnost, interakcija s DNA, topoizomeraza II*

Uvod

Heterociklički spojevi danas su najbrojnija skupina organskih supstancija te su prisutni gotovo u svim strukturama mnogobrojnih lijekova koji se nalaze u različitim fazama kliničke upotrebe.

Interes za proučavanjem benzimidazola, heterocikla koji u svojoj strukturi sadrže dva dušikova atoma, kao i različite biološke aktivnosti koje pokazuju takvi spojevi, potječe još iz 40-ih godina prošlog stoljeća, kada je potvrđeno da je benzimidazolska struktura sadržana u vitaminu B₁₂ i njegovim derivatima. Iz literature je poznato da mnogi terapijski agensi sadrže u strukturi tu farmakofornu skupinu, a pokazuju i vrlo širok spektar bioloških aktivnosti. U današnje su vrijeme zasigurno najvažniji antitumorski, antiviralni te bakterijski agensi, budući da uvelike raste stopa smrtnosti oboljelih od tumorskih bolesti ili AIDS-a.^{3–12}

U posljednjih nekoliko desetljeća intenzivno se ulaže u istraživanja na području farmaceutske kemije, čiji je cilj pronalaznje antitumorskih agensa. Meta većine takvih supstancija je molekula DNA, pa se tako nastoje razviti lijekovi koji su selektivni s obzirom na mjesto vezanja na dvostruku

uzvojnici DNA (*sequence-selective DNA binding compounds*), te skupine proteina.

Razumijevanje temeljnih strukturnih, termodinamičkih, kinetičkih i fizikalno-kemijskih značajki kompleksa koji nastaju interakcijom supstancija s DNA omogućilo je sintezu selektivnih supstancija. One se određenim mehanizmima vežu na tu makromolekulu, i na taj način sprječavaju replikaciju DNA i transkripciju gena, posljedica čega je usporenje ili potpuno zaustavljanje rasta tumorskih stanica bez oštećenja zdravih. U većini slučajeva postoji vrlo dobra korelacija između antitumorskog djelovanja i interakcije supstancije s DNA.^{13–17}

Priprava kinolinskih derivata benzimidazola

G. Cooper i W. J. Irwin¹⁸ priredili su po prvi put benzimidazo[1,2-a]kinolin **3** reakcijom fotokemijske dehidrociklizacije *trans*-2-stirilbenzimidazola **1**, osvjetljavanjem metanolne otopine UV srednjetačnom žiwinom lampom od 100 W, u Pyrex-staklu, uz dodatak katalitičke količine joda prema shemi 1. Osvjetljavanjem *trans*-izomera **1** dolazi do izomerizacije te nastaje *cis*-izomer **2** a potom dolazi do ciklizacije. Fotostacionarno stanje nastaje nakon 88 sati, a produkt je dobiven u 64 %-tnom iskorisćenju. To je vrlo jednostavan i učinkovit sintetski put za pripravu cikličkih molekula stvaranjem veze C–N između *o*-C-atoma fenilne i N-atoma benzimidazolske jezgre.

* Autorice ovog članka, u okviru znanstvenih istraživanja na području heterocikličke kemije,^{1,2} financiranih od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH, koja je u Zavodu za organsku kemiju današnjeg Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije davne 1935. godine započeo slavni prethodnik Vladimir Prelog, pridružuju se obilježavanju 100. obljetnice njegovog rođenja.

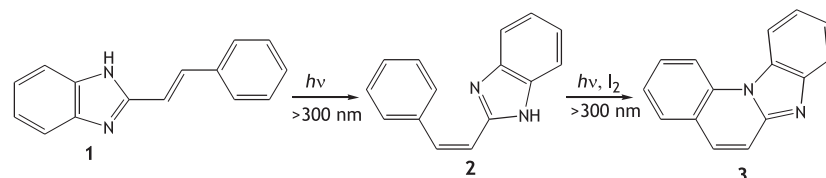
Klasičnim sintetskim putem supstancija **3** prvi put je 1939. godine priređena iz 2-aminokinolina i pikrinske kiseline.¹⁹

Istom su reakcijom prema shemi 2. u kvarcnom staklu priređeni i benzimidazo[2,1-a]izokinolin **6** te derivat 2,3,10-trimetilbenzimidazo[2,1-a]izokinolin **7**.

Skupina istraživača^{20–22} pripravila je niz benzimidazo[3,2-a]kinolina u obliku hidrokloridnih soli **11–13**, kao potencijalnih interkalatora s antitumorskim djelovanjem. Fotokemijskom ciklizacijom prema shemi 3., iz odgovarajućih 2-stirilbenzimidazola **8–10** priređeni su ciklički derivati benzimidazo[3,2-a]kinolin-hidroklorida.

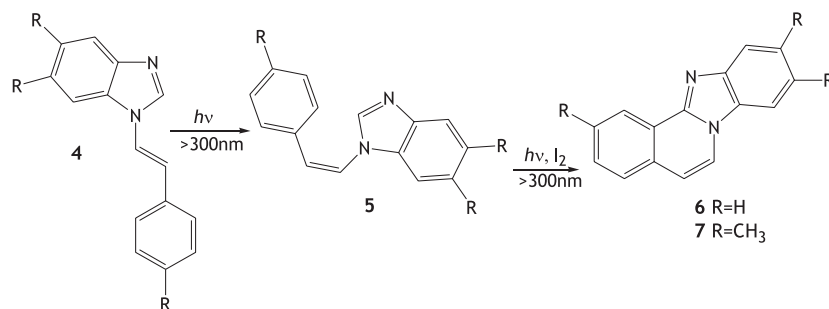
Biološka su ispitivanja pokazala da gore navedeni derivati pokazuju određenu antitumorsku aktivnost prema staničnim linijama humanog limfoma, kronične mijeloične leukemije, karcinoma debelog crijeva, karcinoma grlića maternice te karcinoma kože. Spektroskopska ispitivanja njihove interakcije s *ct*-DNA* nisu pokazala zadovoljavajuću korelaciju između antitumorske aktivnosti i interakcije s DNA, tj. te su se supstancije pokazale slabim interkalatorima. Dodatna biološka ispitivanja koja je proveo *P. E. Vivas-Mejia* sa suradnicima²³ potvrdila su pretpostavku da je mehanizam djelovanja tih derivata inhibicija topoizomeraze II.** Ispitivanja su osim *in vitro*, zbog mogućih metabolitičkih utjecaja provedena i *in vivo*, te je dokazano da inhibicija topoizomeraze II jako ovisi o strukturnim modifikacijama i da je specifični dio ove molekule zaslužan za interakciju s DNA i/ili enzimom. Ispitivanje odnosa strukture i aktivnosti pokazalo je da je propenilni lanac u **13** odgovoran za biološku aktivnost budući da je on pokazao najjaču inhibiciju topoizomeraze II, dok nitro-skupina uopće ne utječe na biološku aktivnost.

C. Venkatesh je sa suradnicima²⁴ razvio novu paladijem kataliziranu sintetsku metodu za pripremu benzimidazo[1,2-a]kinolina. Prema reakcijskoj shemi 4. početni su prekursori novosintetizirani 2-(2'-bromanilino)kinolini **14–22**, koji paladijem kataliziranom intramolekulskom Buchwald-Harwigovom aminacijom daju ciklizirane derivate benzimidazo[1,2-a]kinolina **23–31**, u jako dobrim iskorištenjima od 70–93 % prema tablici 1.



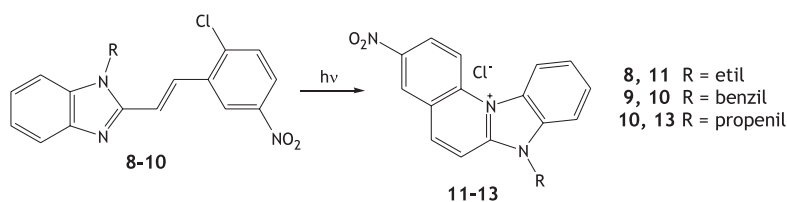
S h e m a 1 – Priprava benzimidazo[1,2-a]kinolina fotokemijskom dehidrociklizacijom

S c h e m e 1 – Preparation of benzimidazo[1,2-a]quinoline by photochemical dehydrocyclization



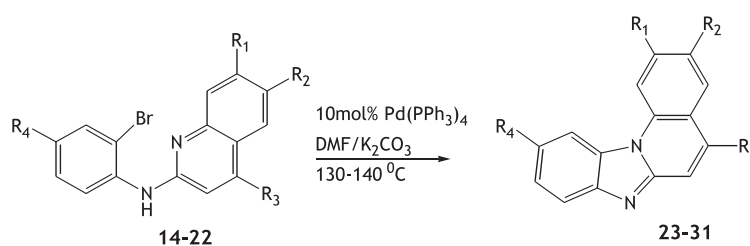
S h e m a 2 – Priprava derivata benzimidazo[2,1-a]izokinolina

S c h e m e 2 – Preparation of benzimidazo[2,1-a]isoquinolines



S h e m a 3 – Priprava benzimidazo[3,2-a]kinolina

S c h e m e 3 – Preparation of benzimidazo[3,2-a]quinolines



S h e m a 4 – Priprava benzimidazo[1,2-a]kinolina

S c h e m e 4 – Preparation of benzimidazo[1,2-a]quinolines

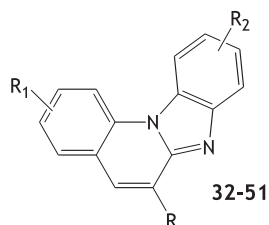
Njemački sintetičar *D. Guenther*²⁵ je 1978. godine razvio i patentno zaštitio sintetsku metodu za izravnu pripremu različitih supstituiranih benzimidazo[1,2-a]kinolina. Tako je prema slici 1. i tablici 2. derivate benzimidazo[1,2-a]kinolina priredio reakcijom 2-alkoksibenzaldehida i 2-fenilsulfonilmetilbenzimidazola uz piperidinijev acetat kao bazu. U prvoj fazi reakcije, aldolnom kondenzacijom nastaje odgovarajući derivat 2-stirilbenzimidazola, koji se ne izolira, već ciklizacijom u drugoj fazi reakcije, u o-diklorbenzenu daje željeni benzimidazo[1,2-a]kinolin.

* *calx thymus* DNA, tj. DNA izolirana iz *timusa teleta*

** enzim koji sudjeluje u replikaciji i transkripciji DNA

Tablica 1 – Pripravljene derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina
Table 1 – Prepared derivatives of benzimidazo[1,2-a]quinolines

Spoj	R1	R2	R3	R4	Iskorištenje (%)
14, 23	H	H	H	CH ₃	70
15, 24	H	H	H	<i>i</i> -Pr	80
16, 25	H	H	H	OCH ₃	88
17, 26	OCH ₃	H	H	H	91
18, 27	H	H	CH ₃	H	93
19, 28	H	H	CH ₃	CH ₃	88
20, 29	H	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr	87
21, 30	H	H	CH ₃	OCH ₃	92
22, 31	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	92



Slika 1 – Derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina

Fig. 1 – Derivatives of benzimidazo[1,2-a]quinolines

Tablica 2 – Pripravljene derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina
Table 2 – Prepared derivatives of benzimidazo[1,2-a]quinolines

Spoj	R	R ₁	R ₂	Iskorištenje (%)
32	SO ₂ C ₆ H ₅	H	H	90
33	CN	H	H	83
34	COOHCOOH	H	H	93
35	SO ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ O	H	94
36	CN	4-CH ₃ O	H	95
37	CH ₃ O	H	H	34
38	5,6-difenil	H	5,6-difenil	92
39	CN	H	5,6-difenil	51
40	SO ₂ C ₆ H ₅	H	NHCOCH ₃	70
41	SO ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	60
42	CN	4-OH	CH ₃	55
43	SO ₂ C ₆ H ₅	4,5-diOCH ₃	H	93
44	CN	4,5-diOCH ₃	H	75
45	SO ₂ C ₆ H ₅	4-OH	H	55
46	SO ₂ C ₆ H ₅	H	NO ₂	83
47	SO ₂ C ₆ H ₅	H	NH ₂	90
48	CN	H	NH ₂	97
49	SO ₂ C ₆ H ₅	4-NHCOCH ₃	H	83
50	COCH ₃	4-NHCOCH ₃	H	64
51	SO ₂ C ₆ H ₅	4-NH ₂	H	86

Navedene supstancije imaju vrlo dobre fluorescentne karakteristike te su pripravljene u svrhu ispitivanja njihove moguće upotrebe kao fluorescentnih optičkih bojila. Takva skupina spojeva, supstituirana raznim heterocikličkim kromoforima koji produljuju konjugaciju i značajno utječu na fluorescenciju, ima određena optička svojstva, te se neki od njih primjenjuju kao fluorescentne disperzne boje.

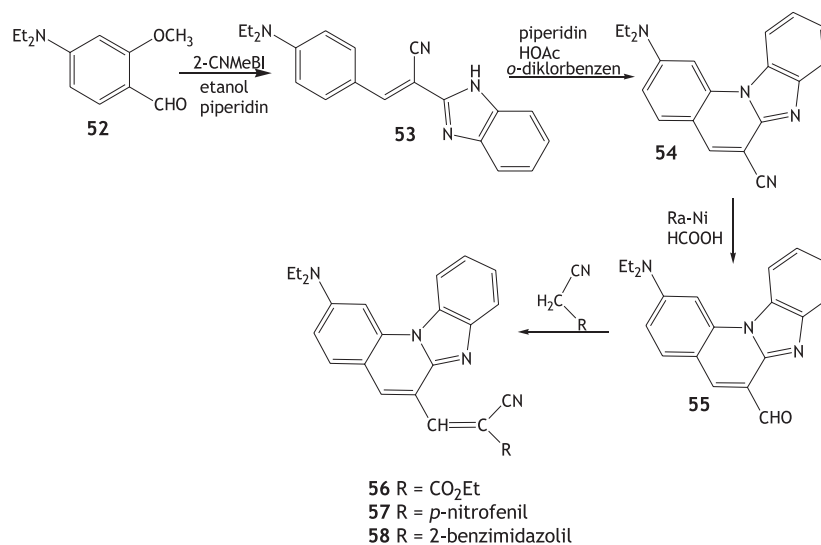
V. U. Shenoy i S. Sesardi²⁶ sintetizirali su prema shemi 5. i prema ranije patentiranoj metodi derivate 7-dietilaminobenzimidazo[1,2-a]kinolina **56–58**.

Kasnije ispitivanje spektroskopskih karakteristika potvrdilo je moguću primjenu tih grupa spojeva kao laserskih boja zbog njihove jake zeleno-žute, odnosno crveno-narančaste fluorescencije.²⁷

Priprava kinazolinskih derivata benzimidazola

M. F. Braña²⁸ je sa suradnicima sintetizirao i ispitao antitumorsko djelovanje serije supstituiranih benzimidazo[1,2-c]kinazolina. Ta je

skupina spojeva dizajnirana uz pomoć strukturnih karakteristika drugih interkalatora kao što su etidijev bromid, Procodazol i Dibazol. Kondenzacijom *o*-fenilendiamina i supstituiranih antranilnih kiselina ili odgovarajućeg anhidrida



Shema 5 – Priprava derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina

Scheme 5 – Preparation of derivatives of benzimidazo[1,2-a]quinolines

2-karboksiaminocikloheksanske kiseline dobiveni su supstituirani 2-(2-aminofenil)benzimidazoli **59a–g**, koji su glavni prekursori u daljnjoj sintezi, kao što je vidljivo sa sheme 6.

Prema tablici 3 sintetizirani su različiti derivati benzimidazo[1,2-*c*]kinazolina **67–73** i **81–87**.

Ispivanje biološkog djelovanja tih spojeva pokazalo je da one posjeduju vrlo dobro antitumorsko djelovanje ispitano na staničnim linijama limfoidne leukemije L1210, humanih karcinoma debelog crijeva HT-29 i CX-1, karcinoma dojke i sarkoma MG-63. Izraženu antitumorsku aktivnost pokazuje **87** ($GI_{50} = 0,03 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$)*** prema sarkomu MG-3. Provedena su također i spektroskopska ispitivanja interakcije supstancije **72** s DNA i RNA, a dobiveni rezultati pokazali su da ne postoji interakcija s RNA, već se ta molekula veže na DNA kao interkalator. Iz kristalne je strukture vidljivo da molekula nije u potpunosti planarna, što je jedan od rijetkih primjera takvih interkalatora.

Skupina francuskih znanstvenika²⁹ sintetizirala je cijano-supstituirani benzimidazo[1,2-*c*]kinazolin **90** u svrhu ispitivanja utjecaja cijano skupine na antitumorsku aktivnost prema shemi 7.

Polazeći iz 2-(2-aminofenil)benzimidazola **88** reakcijom ciklokondenzacije s trietilortoformijatom u *N,N*-dimetilacetamidu priređen je nesupstituirani benzimidazo[1,2-*c*]kinazolin **89**, dok je cijano-supstituirani derivat **90** dobiven reakcijom 2-(2-aminofenil)benzimidazola **88** s Appelovom solju u piridinu (4,5-diklor-1,2,3-ditiazolijev klorid). Ispitivanja su pokazala da cijano-skupina utječe na antitumorsko djelovanje, ali njezin utjecaj nije znatno izražen.

Francuski istraživači³⁰ sintetizirali su derivate benzimidazo[1,2-*c*]izokinolina **91–98** supstituirane benzotiazolskom jezgrom prema shemi 8. Za kondenzaciju 2-(2-aminofenil)benzimidazola **88** s odgovarajućim benzotiazolima, tj. benzoksazolima primijenili su mikrovalno zračenje.

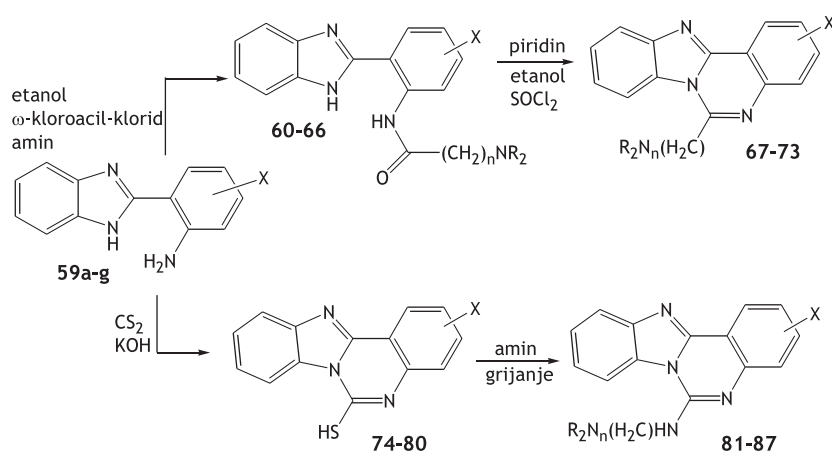
M. Soukri je sa suradnicima³¹ sintetizirao slične spojeve **100–103** primjenjujući u sintezi mikrovalno zračenje u vrlo visokim iskorištenjima ($\gamma > 80\%$). Prema shemi 9., 6-merkaptobenzimidazo[1,2-*c*]kinazolin **99** pripremljen je iz početnog 2-(2-aminofenil)benzimidazola **88**, reakcijom u mikrovalnom reaktoru s CS_2 u metanolu, u 95 %-tnom iskorištenju, a on je glavni prekursor u daljnjoj sintezi. Dobiveni su također i dimerni spojevi **102** i **103**.

D. Perron je sa suradnicima³² priredila dimerne bis-derivate benzimidazo[1,2-*c*]kinazolina kao potencijalne antitumorske supstancije. Polazeći iz početnog, ranije opisanog 6-merkaptobenzimidazo[1,2-*c*]kinazolina **99**, reakcijom kopulacije prema shemi 10., s određenim alifatskim poliaminom dobiveni su bis-benzimidazo[1,2-*c*]kinazolini **104–108**. Ispitivanjem antitumorske aktiv-

Tablica 3 – Pripravljene derivati benzimidazo[1,2-*c*]kinazolina
Table 3 – Prepared derivatives of benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines

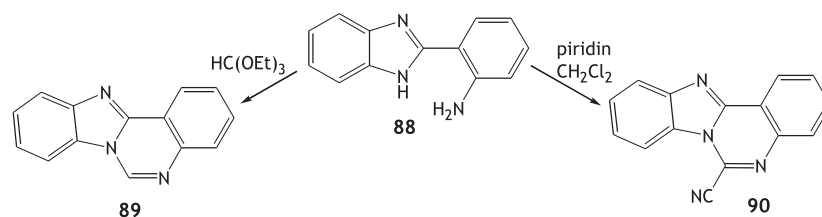
Spoj	X	NR ₂	n	Iskorištenje (%)
60, 67	H	N(CH ₃) ₂	1	73
61, 68	H	N(CH ₃) ₂	2	87
62, 69	2-CH ₃	N(CH ₃) ₂	1	65
63, 70	2-CH ₃	N(CH ₃) ₄	2	89
64, 71	3-NO ₂	N(CH ₃) ₂	2	10
65, 72	3-NO ₂	N(CH ₃) ₂	3	71
66, 73	3-NH ₂	N(CH ₃) ₂	3	44
74, 81	H	N(CH ₃) ₂	3	73
75, 82	H	N(CH ₃) ₄	3	70
76, 83	2-CH ₃	N(CH ₃) ₂	3	77
77, 84	2-CH ₃	N(CH ₃) ₄	3	72
78, 85	2-Cl	N(CH ₃) ₂	3	76
79, 86	3-Cl	N(CH ₃) ₂	3	55
80, 87	H	N(CH ₃) ₅	3	52

nosti na stanične linije karcinoma dojke i melanoma ti su derivati pokazali veoma dobro djelovanje, osobito spoj **105** ($GI_{50} = 0,45 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$), međutim rezultati testiranja *in vivo* na iste stanične linije nisu pokazali značajniju aktivnost.



Shema 6 – Priprava kinazolinских derivata benzimidazola

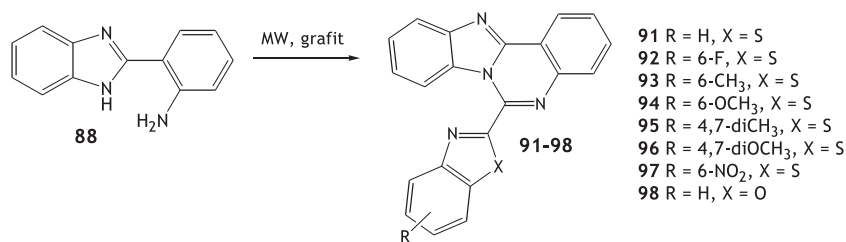
Scheme 6 – Preparation of quinazoline benzimidazole derivatives



Shema 7 – Priprava derivata benzimidazo[1,2-*c*]kinazolina

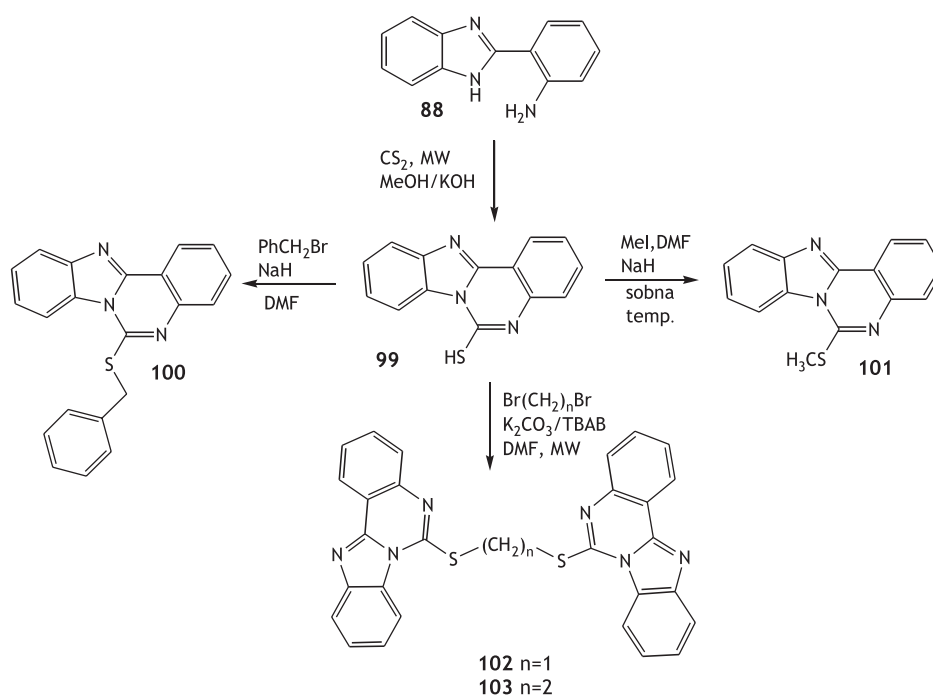
Scheme 7 – Preparation of benzimidazo[1,2-*c*]quinazolin derivatives

*** GI_{50} – koncentracija koja inhibira rast tumorskih stanica za 50 %



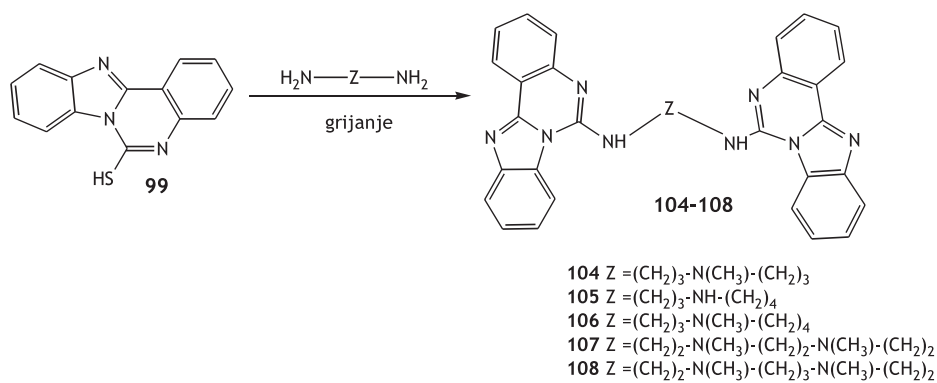
S h e m a 8 – Priprava benzimidazo[1,2-c]izokinolina

S c h e m e 8 – Preparation of benzimidazo[1,2-c]isoquinolines



S h e m a 9 – Priprava mono- i bis-benzimidazo[1,2-c]kinazolina

S c h e m e 9 – Preparation of mono- and bis-benzimidazo[1,2-c]quinazolines



S h e m a 10 – Priprava bis-derivata benzimidazo[1,2-c]kinazolina

S c h e m e 10 – Preparation of benzimidazo[1,2-c]quinazoline bis-derivatives

Priprava izokinolinskih derivata benzimidazola

R. L. Weinkauff je sa suradnicima³³ prema shemi 11. pripravo niz derivata benzimidazo[1,2-*b*]izokinolina **109–113** te ispitao njihovo antitumorsko djelovanje uz pretpostavku da bi mogli djelovati kao inhibitori topoizomeraze II zbog strukturne sličnosti s Elipticinom. Svi su spojevi pokazali relativno dobru inhibiciju topoizomeraze II. Prethodno su isti autori sintetizirali derivate indo[2,3-*b*]kinolina te piridokarbazole, koji imaju sličnu strukturu gore navedenim derivatima benzimidazola, a posjedovali su značajno antitumorsko djelovanje.

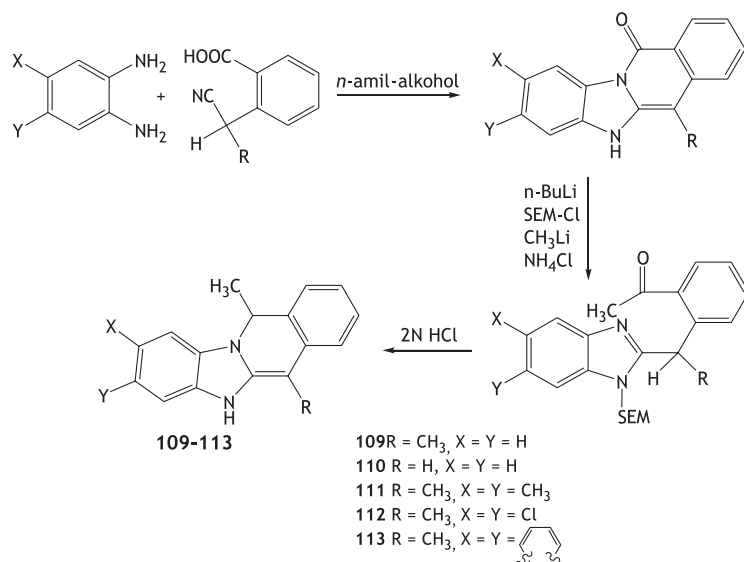
M. Alajarín sa suradnicima³⁴ pripravo je derivate benzimidazo[1,2-*b*]izokinolina **118–123** upotrebljavajući [4 + 2] intramolekulsku cikloadiciju ketenimin-imin prema shemi 12.

Reakcijom 2-azidoanilina **114** s aromatskim aldehidima dobiven je *N*-(2-azidofenil)imin **115** koji u Staudingerovoj reakciji daje intermedijar ketenimin **116**, koji se ne izolira. Ketenimin **116** [4+2] intramolekularnom cikloadicijom uz vodikov pomak daje ciklički produkt **117** te na kraju supstituirane benzimidazo[1,2-*b*] izokinoline **118–123**.

Q. Sun i E. J. LaVoie³⁵ su paladijem kataliziranom intramolekulskom ciklizacijom 2-[2-(2-trimetilsilil)etnil]fenil]-1*H*-benzimidazola **127** direktno priredili derivate benzimidazo[2,1-*a*]izokinolina **128** i **129** prema shemi 13. Iz početnog *p*-anisaldehida **124** o-litiranjem u reakciji s dibromidom nastaje spoj **125**, koji zatim, u drugom stupnju paladijem kataliziranom reakcijom s trimetilsilil-acetilenom uz CuI kao katalizator daje spoj **126**. Reakcijom kondenzacije s 4-nitro-1,2-fenilendi-aminom nastaje benzimidazol **127**, koji ciklizacijom uz Pd(OAc)₂ u DMF daje dva strukturna izomera **128** i **129**.

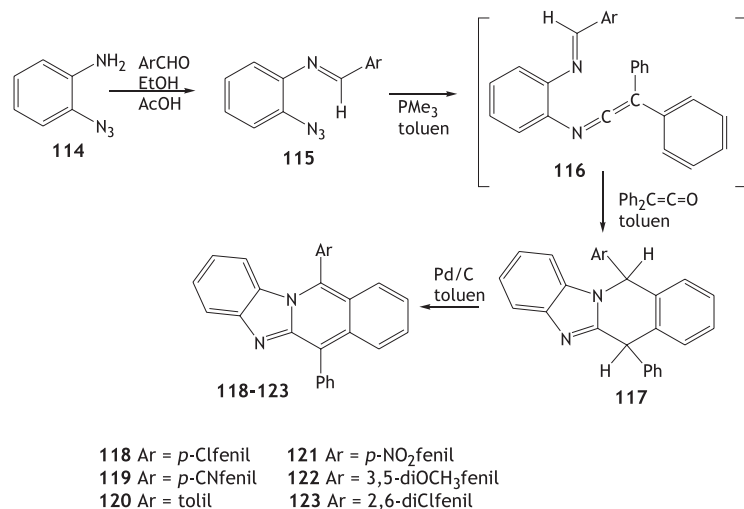
Australski autori³⁶ sa Sveučilišta u Aucklandu sintetizirali su i ispitali antitumorsko djelovanje amidnih derivata benzimidazo[1,2-*a*]izokinolina. Prema slici 2. i tablici 4. priredili su 1-, 6-, 9- i 11-supstituirane derivate.

Derivate s amidnim lancima na različitim položajima autori su priredili u svrhu ispitivanja utjecaja promjene položaja amidnih lanaca na biološko djelovanje kod tumorskih staničnih linija nekih vrsta leukemije kao i debelog crijeva kod miševa. Svi ispitivani spojevi pokazali su snažno antitumorsko djelovanje (**134** GI₅₀ = 0,08 μmol/dm³). Derivati s amidnim lancem na položaju 6 pokazali su slabiju aktivnost dok su oni koji imaju lanac na položaju 1 i 11 najaktivniji. Dimerni derivati **138** i **139** pokazali su također slabije antitumorsko djelovanje. Najaktivniji derivat **134** pokazao je također veoma dobre rezultate i u *in vivo* ispitivanju na stanične linije karcinoma debelog crijeva kod miševa.



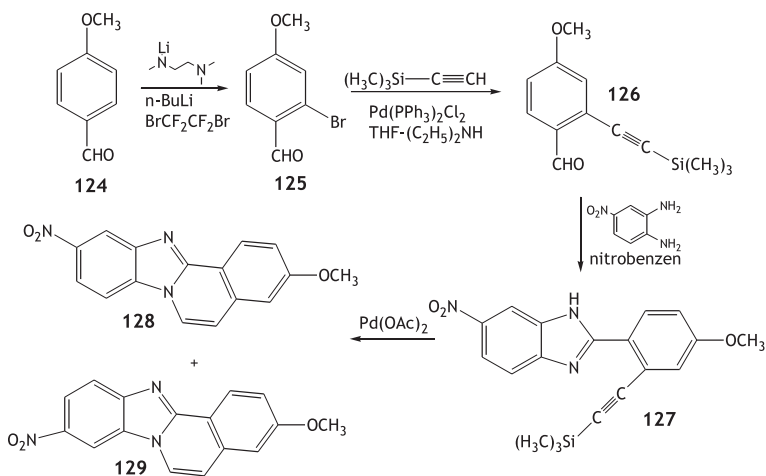
Shema 11 – Priprava bis-derivata benzimidazo[1,2-*b*]izokinolina

Scheme 11 – Preparation of benzimidazo[1,2-*b*]isoquinoline bis-derivatives



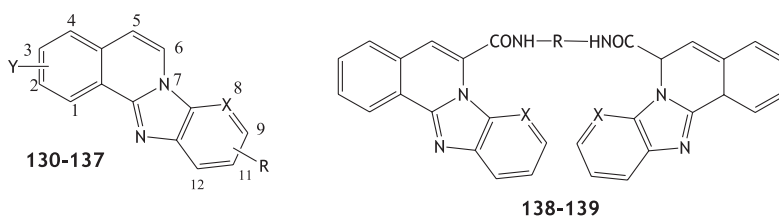
Shema 12 – Priprava izokinolinskih derivata benzimidazola

Scheme 12 – Preparation of isoquinoline benzimidazole derivatives



Shema 13 – Priprava derivata benzimidazo[2,1-*a*]izokinolina

Scheme 13 – Preparation of benzimidazo[2,1-*a*]isoquinolines



Slika 2 – Pripravljene derivati benzimidazo[1,2-a]izokinolina

Fig. 2 – Prepared derivatives of benzimidazo[1,2-a]isoquinolines

Tablica 4 – Amidni derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina

Table 4 – Amido-substituted derivatives of benzimidazo[1,2-a]quinolines

Spoj	X	Y	R	Iskorištenje (%)
130	CH	-	6-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	79
131	CH	-	6-CONH(CH ₂) ₂ Npiperidin	81
132	N	-	6-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	26
133	CH	6-Me	1-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	72
134	CH	6,11-diMe	1-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	85
135	CH	5-CN, 6-Me	9-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	53
136	CH	5-CN, 6-Me	11-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	55
137	CH	5-CN, 6-Me, 9-Cl	11-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	77
138	CH	-	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂	21
139	N	-	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂	17

Zaključak

Na osnovi gore iznesenog pregleda može se zaključiti da benzimidazoli kondenzirani s drugim aromatskim i heterocikličkim jezgrama u tri- i tetracikličke sustave, predstavljaju i dalje velik izazov sintetskim organskim kemičarima da nastave istraživati ovaj tip spojeva i ispitivati njihovo antitumorsko djelovanje.

Literatura

References

- K. Starčević, M. Kralj, K. Ester, G. Karminski-Zamola, *Heterocycles* **71** (2007) 647.
- M. Hranjec, *Sinteza, biološko djelovanje i interakcija s ct-DNA novih derivata benzimidazola*, Doktorska disertacija, Zagreb, veljača 2007.
- D. Lednicer, *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, John Wiley & Sons, New York, 1998.
- K. Starčević, D. W. Boykin, G. Karminski-Zamola, *Heterocyclic Comm.* **8** (2002) 221.
- L. Garuti, M. Roberti, C. Cermelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9** (1999) 2525.
- S. A. M. El-Hawash, E. Badawey, O. Kappe, *Pharmazie* **54** (1999) 341.
- A. R. Katritzky, D. O. Tymoshenko, D. Monteux, V. Vvedensky, G. Nikonov, C. B. Cooper, M. Deshpande, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 8059.
- S. Demirayak, U. Abu Mohsen, A. Cagri Karaburun, *Eur. J. Med. Chem.* **37** (2002) 255.
- M. A. Ismail, R. Brun, T. Wenzler, F. A. Tanious, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 5405.
- Y. He, J. Yang, W. Baogen, L. Risen, E. E. Swayze, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1217.
- M. Hranjec, K. Starčević, B. Zamola, S. Mutak, M. Đerek, G. Karminski-Zamola, *J. Antibiotics* **55** (2002) 308.
- M. Hranjec, M. Grdiša, K. Pavelić, D. W. Boykin, G. Karminski-Zamola, *Il Farmaco* **58** (2003) 1319.
- M. Demeunynck, C. Bailly, W. D. Wilson, *In DNA and RNA Binders*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- C. Bailly, *Curr. Med. Chem.* **7** (2000) 39.
- J. B. Chaires, *Current Opinion in Structural Biology* **8** (1998) 314.
- J. B. Chaires, Inc. *Biopoly.* **44** (1997) 201.
- M. Demeunynck, C. Bailly, W. D. Wilson, *Small Molecule DNA and RNA Binders*, John Wiley & Sons, New York, 2002.
- G. Cooper, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc. Perkin I* (1975) 75.
- G. Morgan, J. Stewart, *J. Chem. Soc.* (1938) 1295.
- a) P. E. Vivas-Mejía, J. L. Rodríguez-Cabán, M. Díaz-Velázquez, M. G. Hernández-Pérez, O. Cox, F. A. González, *Mol. Cell. Biochem.* **177** (1997) 69.; b) A. A. Alegria, O. Cox, V. Santiago, M. Colon, Z. Reyes, L. Zayas, L. A. Rivera, J. A. Dumas, *Free Radical Biology & Medicine* **15** (1993) 49.
- a) A. E. Alegria, W. Flores, E. Cordones, L. Rivera, P. Sanchez-Cruz, M. Cordero, O. Cox, *Toxicology* **199** (2004) 87.; b) O. Cox, J. A. Prieto, *Magnetic Resonance in Chemistry* **27** (1989) 1094.
- a) O. Cox, H. Jackson, V. A. Vargas, A. Bréz, J. I. Colón, B. C. Gonzalez, M. de León, *J. Med. Chem.* **25** (1982) 1378; b) M. M. Muir, O. Cox, L. A. Rivera, *Inorg. Chim. Acta* **191** (1992) 131.
- P. E. Vivas-Mejía, O. Cox, F. A. Gonzeles, *Mol. Cell. Biochem.* **178** (1998) 203.
- C. Venkatesh, G. S. M. Sundaram, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 1280.
- a) D. Guenther, US Patent, US 4,124,589 (1978); b) D. Guenther, US Patent, US 4,219,651 (1980).
- V. U. Shenoy, S. Sesardi, *Dyes & Pigments* **11** (1989) 137.
- B. Bangar Raju, T. S. Varadarajan, *Spectroscopy Lett.* **23** (1990) 821.
- M. F. Braña, J. M. Castellano, G. Keilhauer, A. Machuca, Y. Martin, C. Redondo, E. Schlick, N. Walker, *Anti-Cancer Drug Design* **9** (1994) 527.

29. C. Lamazzi, S. Leonce, B. Pfeiffer, P. Renard, G. Guillaumet, C.W. Rees, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 2183.
30. S. Frčre, V. Thiéry, C. Bailly, T. Besson, *Tetrahedron* **59** (2003) 773.
31. M. Soukri, G. Guillaumet, T. Besson, D. Aziane, M. Aadil, E. M. Essassi, M. Akssira, *Tet. Lett.* **41** (2000) 5857.
32. D. Perron, D. Conlon, P. F. Bousquet, S. P. Robinson, *J. Heterocyclic Chem.* **34** (1997) 807.
33. R. L. Weinkauff, A. Y. Chen, C. Yu, L. Liu, L. Barrows, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.* **2** (1994) 781.
34. M. Alajarín, A. Vidal, F. Tovar, C. Conesa, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 6127.
35. Q. Sun, E. J. LaVoie, *Heterocycles* **43** (1996) 737.
36. L. W. Deady, T. Rodemann, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *Anti-Cancer Drug Design* **15** (2000) 339.

SUMMARY

Cyclic Benzimidazole Derivatives and Their Antitumor Activity

M. Hranjec and G. Karminski-Zamola

Over the past years benzimidazole derivatives are one of the most extensively studied classes of heterocyclic compounds, and have received much attention from synthetic organic as well as medicinal chemists, because of their well known biological activities and their applications in several areas as materials in electronics, in electrochemistry as anticorrosive agents, as polymers or optical materials and fluorescent tags in DNA sequencing. The structure of vitamin B₁₂, as an example, contains a benzimidazole group. Compounds containing benzimidazole nuclei show anticancer, antineoplastic, antiinfective, antibacterial, antifungal and many others activities. Due to the structural similarity of benzimidazole nuclei with some naturally occurring compounds such as purine, they can easily interact with biomolecules of the living systems. The introduction of an additional substituent on the benzimidazole nuclei has been increasing attention in the expectation that such changes could potentially affect the interaction of the molecules with biological targets. Fused cyclic benzimidazole derivatives, as benzimidazo[1,2-a]quinolines, benzimidazo[1,2-c]quinazolines, benzimidazo[2,1-b]isoquinolines and many others, have also interesting biological activities and most of them are very good anticancer agents.

DNA is the molecular target of many anticancer drugs in clinical use and development. Compounds which can bind to DNA with intercalative or non-intercalative mechanism play a major role in biological processes such as gene transcription or DNA replication. Benzoannulated benzimidazole analogues contain a planar chromophore and have the ability to become inserted between adjacent base pairs of DNA double helix. Intercalators are recognized as one of the most important classes of anticancer agents. So an understanding of the drug-DNA interactions is a promising approach to developing novel reagents and plays a key role in pharmacology today.

*Department of Organic Chemistry
Faculty of Chemical Engineering and Technology
University of Zagreb, Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb, Croatia*

*Received April 4, 2007
Accepted June 4, 2007*