

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2015

А. А. Спасов, К. В. Ленская, П. М. Васильев

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;
e-mail: aspasov@mail.ru

Обзор посвящен производным бензимидазола, проявляющим гипогликемические и антидиабетические свойства. Приводятся данные об активности соединений 22 классов замещенных бензимидазолов и их трициклических конденсированных аналогов. Описываются структуры веществ, действующих на различные биомишени, релевантные противодиабетической активности. Приведенная в обзоре информация может быть использована в синтезе и направленном поиске новых мишень-ориентированных антидиабетических средств.

Ключевые слова: производные бензимидазола; трициклические производные бензимидазола; гипогликемическая активность; антидиабетическая активность.

Производные бензимидазола являются природными биологически активными соединениями, наиболее известные из которых — *N*-рибозил-диметилбензимидазол, аксиальный лиганд, координирующий кобальт в витамине В₁₂ [1]. Кроме того, бензимидазол и его различные производные являются оптимальной базой для конструирования новых лекарственных веществ. Известно, что данные структуры входят в состав многих лекарственных средств, применяемых в клинической практике [1 – 11].

Противодиабетическая активность производных бензимидазола — один из видов фармакологической активности, который привлекает многих исследователей, так как дает возможность создания лекарственных средств для лечения сахарного диабета (СД). Так, известно, что антигельминтный препарат вермокс [12] оказывает сахароснижающее действие, что послужило толчком в изучении гипогликемических свойств данной химической группы [13]. В связи с этим были проведены многочисленные исследования по выявлению гипогликемических свойств среди производных конденсированных бензимидазолов [5].

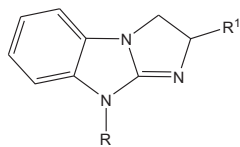
Так, в работе [14] показано, что 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола (I) проявляют гипогликемическую активность. Установлено, что при введении в базовую структуру (I) в качестве заместителей R метила, этила или бутила максимальный гипогликемический эффект соединений развивался к 4 ч. Если же заместителями R были пропил или пиперидиноэтил, то максимальный эффект развивался ко 2 ч. Все производные 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола (I) по гипогликемическому действию превосходили препарат сравнения хлорпропамид (4-хлор-*N*-[(пропиламино)карбонил]бензолсульфонамид), однако они были менее эффективны, чем другой препарат сравнения — буформин (1-бутилбигуанид).

В продолжение работ по поиску и изучению гипогликемической активности среди производных I были синтезированы и изучены производные 1-аминоэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола (II). Эти соединения

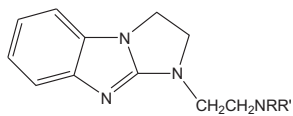
отличались от ранее исследованных производных перемещением заместителя из положения N⁹ в положение N¹. В работе [15] была подробно изучена гипогликемическая активность новых производных II. Выяснено, что дигидрохлориды изучаемых соединений II, имеющие в качестве заместителя NRR' пирролидин или пиперидин, вызывают статистически значимое снижение уровня сахара в крови, причем превосходят по активности препараты сравнения хлорпропамид и буформин. Проведенные исследования также показали, что введение в качестве NRR' морфолина, циклогексиламина или фениламина дает сахароснижающий эффект, сопоставимый с эффектом препарата сравнения хлорпропамида.

Одно из соединений этой группы — диабенол (III) (лабораторный шифр РУ-254) [16] — гипогликемический препарат, усиливающий секрецию инсулина и обладающий гемореологической активностью [17]. Гипогликемический эффект этого соединения, обнаруженный на интактных животных и животных с аллоксановым диабетом, связан с его поливалентным механизмом действия и усилением секреции инсулина [18], увеличением утилизации глюкозы периферическими тканями и пролонгацией гипогликемического эффекта инсулина [5]. Было выявлено влияние диабенола, препарата с антиагрегантными свойствами, на гемореологические показатели крови [19], что позволяет рассматривать возможность его применения для лечения диабета с сосудистыми осложнениями. Механизм гипогликемического действия диабенола определяется его панкреотропными и экстрапанкреотропными эффектами. В настоящее время проведена третья фаза клинических испытаний, в которых были подтверждены гипогликемическая и гемореологическая активность диабенола [9]. Есть сообщение о влиянии диабенола на дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4) [20].

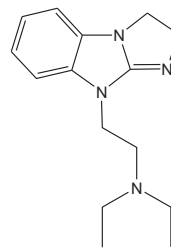
Более поздние работы также подтвердили гипогликемический потенциал бензимидазолов. Была экспериментально изучена гипогликемическая активность 3-(ароил)- и 3-(гетароил)-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов (IV) [21]. При изучении фармакологических свойств этих произ-



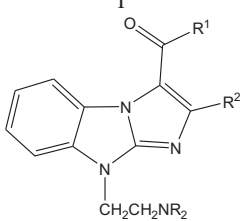
I



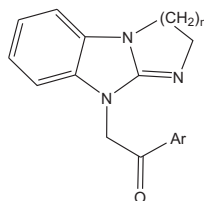
II



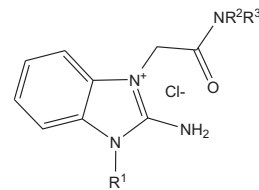
III



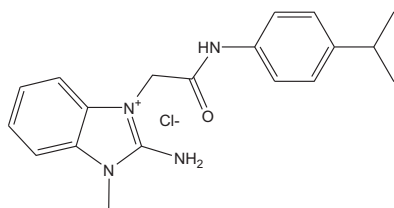
IV



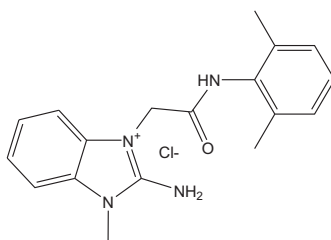
V



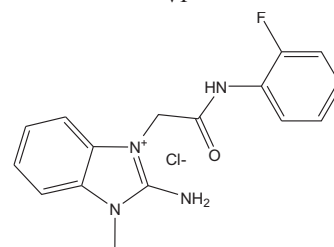
VI



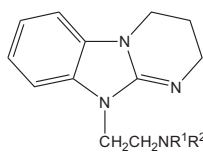
VII



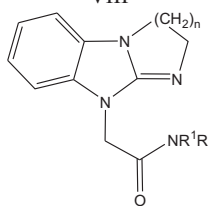
VIII



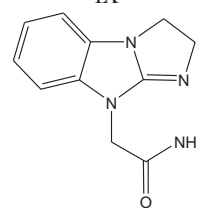
IX



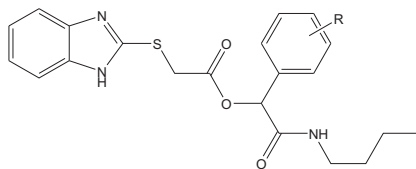
X



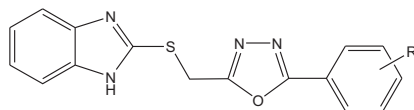
XI



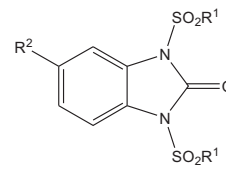
XII



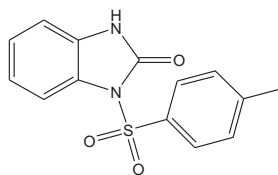
XIII



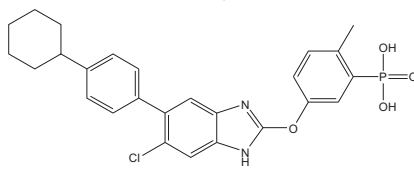
XIV



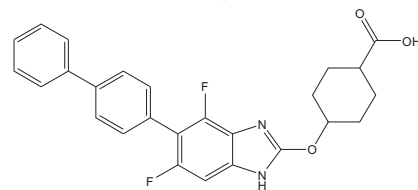
XV



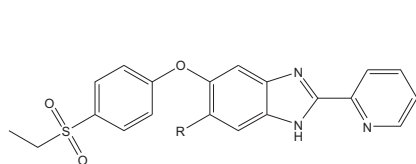
XVI



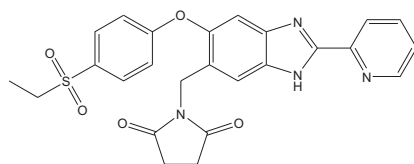
XVII



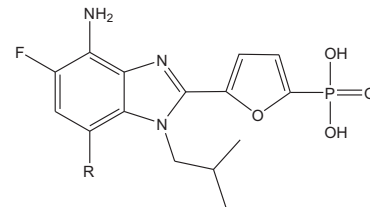
XVIII



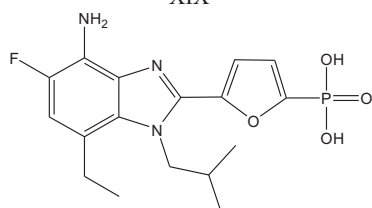
XIX



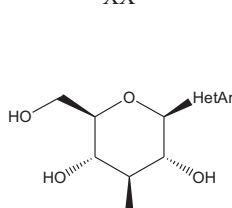
XX



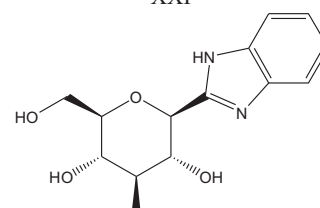
XXI



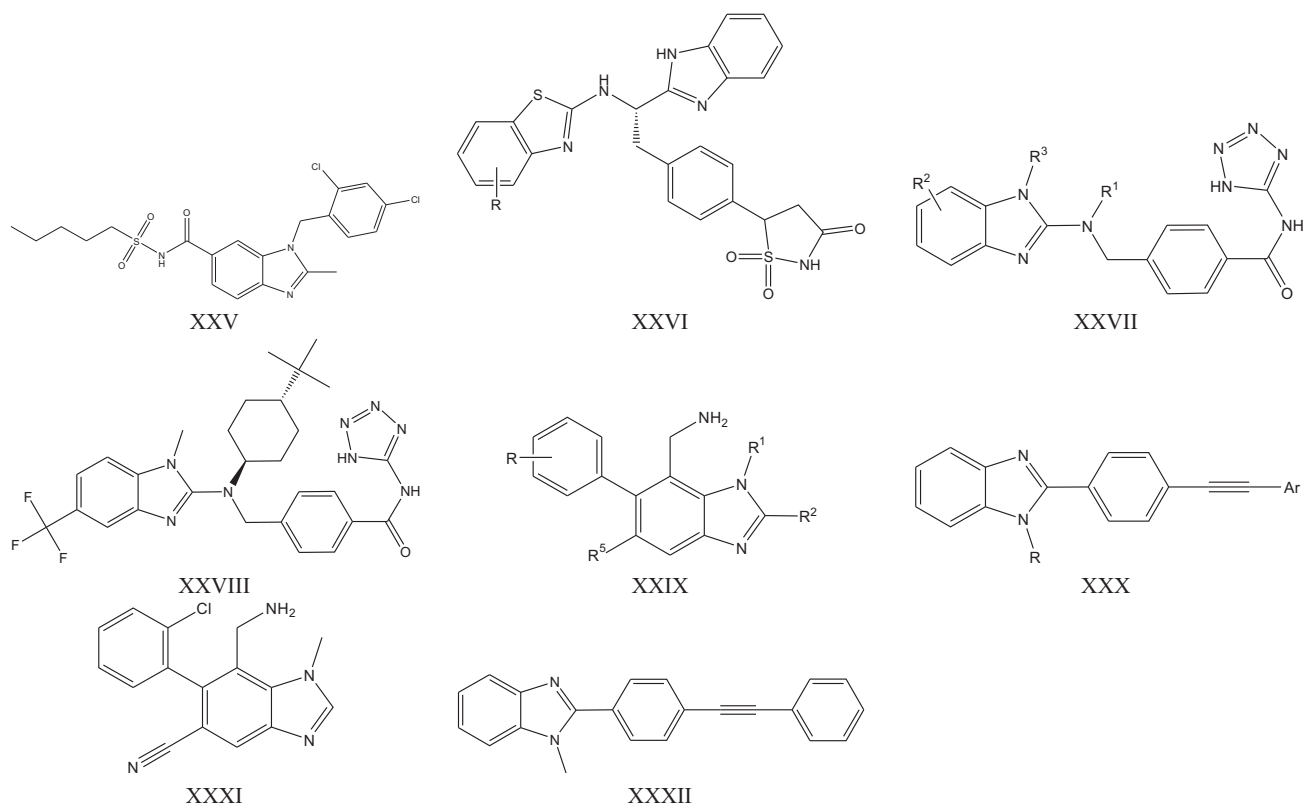
XXII



XXIII



XXIV



водных выяснили, что не все исследуемые вещества оказывают гипогликемическое действие. Из 14 веществ через 4 ч после введения статистически достоверный гипогликемический эффект проявляют 6 соединений. При этом соединения, содержащие в положении N⁹ диэтиламиноэтил, были более активны, чем пиперидиноэтильные производные.

В дальнейшем был осуществлен синтез и изучена фармакологическая активность ароилметилзамещенных конденсированных трициклических бензимидазолов (V). Показано, что большинство из изученных соединений в той или иной степени снижают содержание глюкозы в крови [22]. Самыми активными оказались вещества, в структуру которых в качестве арильного заместителя входил 4-гидроксибензильный радикал. Эти соединения оказывали стойкий сахаро-снижающий эффект, существенно превосходящий активность препарата сравнения хлорпропамида.

При введении ацетамидной группировки в различные гетероциклы получены соединения с широким спектром фармакологического действия, включая гипогликемические свойства [23]. Показано, что среди хлоридов 3-(*N,N*-дизамещенных)ацетидамо-*N*¹-замещенного 2-амидобензимидазола (VI) есть вещества с высоким и длительным гипогликемическим эффектом. Наиболее высокую гипогликемическую активность в течение 6 ч показали 2 соединения, включающие липофильный фрагмент NR²R³, в качестве которого выступал фенил с присоединенными к нему электроположительными заместителями (4-изопропил, 2,6-диметил), при одновременном наличии алкила в положении R¹. Эти вещества VII и VIII по силе действия превосходили препараты сравнения глибенкламид (5-хлор-*N*-(4-[*N*-(циклогексилкарбамоил)сульфамойл]фенил)-2-метоксибензамид) и

метформин (*N,N*-диметилимиддикарбоимиддиамид). При замене в бензольном кольце электроположительных алкильных заместителей на электроотрицательный фтор гипогликемическая активность соединений снижалась. Так, вещество IX по длительности и уровню гипогликемического эффекта уже не превосходило, а только лишь было сопоставимо с препаратом сравнения глибенкламидом.

При изучении 10-диалкиламиноэтил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов (X) установлено, что для исследованных соединений характерно наличие гипогликемического действия [24].

N-ацетамидные производные конденсированных трициклических бензимидазольных систем, имеющие в своем составе внешнее гидрированное имидазольное или пиримидиновое кольцо (XI), также проявляют гипогликемическую активность. Из 20 испытанных соединений 9 по степени снижения уровня глюкозы превосходят препарат сравнения метформин [25]. В проведенных экспериментах [25] установлено, что замещенные амиды 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолил-*N*-уксусной кислоты (XI) проявляют гипогликемическую активность с разной степенью выраженности эффекта. Соединения, имеющие в качестве заместителя NR¹R² аминогруппу или пиперидин, стабильно в течение 6 ч снижали уровень сахара в крови. Наиболее активное соединение (XII) существенно превосходило по активности препарат сравнения метформин и было сравнимо по силе гипогликемического действия с глибенкламидом.

Ряд производных бензимидазола, проявляющих гипогликемическую и антидиабетическую активность, относится к производным меркаптобензимидазола. Так, в работе [26] исследованы производные 1*H*-бензимида-

зол-2-илсульфанилуксусной кислоты в форме эфиров амида миндальной кислоты (XIII). На модели аллоксанового диабета установлено, что на 9 день введения этих соединений отмечается выраженный гипогликемический эффект. Наибольшая активность соединений проявляется при введении в структуру (XIII) следующих групп: 2-OCH₃; 4-OCH₃; 4-NO₂; 4-Cl; 2,4-Cl. Для этих же веществ характерно снижение толерантности к глюкозе.

Показано, что производные 2-(5-фенил[1,3,4]оксадиазол-2-илметилсульфанил)-1H-бензимидазола (XIV) проявляют гипогликемическую активность. Данная фармакологическая активность подтверждена в экспериментальных исследованиях на интактных крысах, результаты были положительными [28]. Среди изученных соединений (XIV) авторы [28] выделили 4 меркаптопроизводных бензимидазола (R=2-OH; 4-OH; 4-NO₂; 2-Cl, 4-NO₂), которые по антидиабетической активности соотносились с препаратом сравнения глибенкламидом. Данные были получены на модели аллоксанового СД, уровень глюкозы измерялся на 9 день. Кроме того, 6 соединений (R=2-OH; 4-OH; 4-OCH₃; 4-Cl; 4-NO₂; 2-Cl, 4-NO₂) были также активны при проведении глюкозотолерантного теста, отмечено снижение толерантности к глюкозе, сопоставимое с эффектом препарата сравнения глибенкламида.

В исследованиях [29] изучена и подтверждена антидиабетическая активность *N,N*-ди(арилсульфонил)бензимидазолов (XV) в тесте на секрецию инсулина в культуре клеток INS-1. Наиболее активным оказалось соединение (XVI), в структуре которого отсутствовали одна группа SO₂R¹ и заместитель R², а вторая группа SO₂R¹ = 4-толуилсульфонил.

Современный уровень научных исследований этиологии и патогенеза СД позволяет находить новые мишени для поиска антидиабетических соединений и создавать новые классы лекарственных средств для пероральной сахароснижающей терапии. Следует отметить многоаспектность поиска лекарственных средств и условно выделить следующие основные направления: регуляция ключевых ферментов углеводного обмена, активация ферментов гликолиза и синтеза гликогена (гликогенсинтетазы, гексокиназы) и ингибирование ферментов глюконеогенеза и гликогенолиза (гликогенфосфорилаза, фруктозобифосфатаза) [30]. АТФ-активируемая протеинкиназа (АМРК) участвует в регуляции метаболизма углеводов и жирных кислот. В настоящее время синтезирован ряд дифенильных производных бензимидазола — активаторов АМРК [31], которые в дальнейшем могут быть испытаны при диабете 2 типа, ожирении, метаболическом синдроме, гипертензии. Наиболее активные соединения (XVII, XVIII) имеют IC₅₀ = 4,9 нМ и IC₅₀ = 10,0 нМ соответственно.

Известно, что глюкокиназа является ферментом, который лимитирует скорость метаболизма глюкозы в клетках и играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы во всем организме. Исследования [32, 33] показали, что производные 2-(пиридин-2)-ил-1H-бензимидазола (XIX) являются эффективными активаторами глюкокиназы, тем самым снижая уровень сахара в крови. Тест *in vitro* на культуре *E. coli* с экспрессированной рекомбинантной глюкокиназой человека был проведен с использованием 2 концентраций глюкозы: 2,5 и 10 мкМ, вызывающих низкий и высокий пострандиальный уровень глюкозы в крови [33]. Одно из наиболее активных соединений (XX)

в дозе 1 мг/кг при глюкозотолерантном тесте у крыс показало высокую гипогликемическую активность.

Превращение фруктозо-1,6-бисфосфата во фруктозо-6-фосфат катализируется ферментом фруктозо-1,6-бисфосфатазой — ключевым ферментом, стимулирующим глюконеогенез и участвующим в образовании гликогена из пирувата и триозофосфатов. При ингибировании данного фермента происходит угнетение глюконеогенеза и стимуляция гликолиза. Описаны ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы в ряду соединений (XXI), синтезированные по результатам мишень-ориентированного дизайна [34]. Чтобы определить, снижают ли ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы уровень глюкозы в крови, был проведен тест *in vivo* на модели СД 2 типа у крыс с ожирением. Наиболее активное вещество XXII вводили в хвостовую вену в дозе 10 мг/кг/ч. Это приводило к снижению концентрации глюкозы в крови на протяжении 6 ч, которое обусловлено подавлением процессов гликогенолиза. Было предположено, что в дальнейшем ингибиторы данного фермента можно рассматривать в качестве потенциальных антидиабетических средств.

В проведенных исследованиях [35] показано, что гетероциклические производные D-глюкопиранозы (XXIII), в частности, бензимидазола (XXIV), являются ингибиторами гликогенфосфорилазы и снижают уровень сахара в крови.

Нормализация механизмов биологического действия инсулина и снижение инсулиновой резистентности периферических тканей возможно посредством модуляции активности рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-γ), одного из регуляторов метаболизма углеводов, жиров и белков [30]. Так, в работе [36] изучено соединение FK614 (XXV), которое снижало инсулиновую резистентность за счет того, что являлось агонистом PPAR-γ. В экспериментах на мышцах линии C57BL/6J-ob/ob значения ЭД₅₀ для соединения FK614 и пиоглитазона для гипоинсулинемического эффекта составляли 1,3 и 11,8 мг/кг соответственно. В экспериментах на мышцах линии C57BL/KsJ-db/db по степени снижения концентрации глюкозы в плазме крови XXV было сопоставимо с росиглитазоном величины ЭД₅₀ составили 2,3 и 1,3 мг/кг соответственно. Однако у интактных крыс XXV не снижало уровень сахара в крови, но снижало количество триглицеридов и жирных кислот.

Известно, что дефосфорилирование инсулинового рецептора, наступающее под воздействием протеинтирозинфосфатазы 1B, сопровождается деактивированием сигнальных путей действия инсулина. В работе [37] показана высокая ингибирующая активность в отношении данного фермента у производных бензимидазола (XXVI).

Снижение эффекта инкретинов — один из важных эффектов, приводящих к снижению глюкозозависимой секреции инсулина [38]. В последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям в данной области развилось новое и перспективное направление в лечении СД 2 типа, базирующееся на использовании инкретинового эффекта.

В работе [39] установлено, что XXVII является антагонистом глюкагоноподобного пептида (GLP-1). Наиболее активное вещество XXVIII при пероральном применении на модели стрептозотоцинового СД значительно снижало уровень сахара в крови.

Известно, что ингибиторы ДПП-4 являются инкретиномиметиками и стимулируют секрецию инсулина. Были сконструированы *in silico*, синтезированы и изучены на активность в отношении ДПП-4 производные 6-фенилзамещенного бензимидазола (ХХХХ) [40] и 2-фенилэтинилзамещенного бензимидазола (ХХХ) [40]. Среди испытанных соединений (ХХХХ) самое активное вещество (ХХХХ) имеет $IC_{50} = 0,008$ мкМ [40]. Наибольшей ингибирующей ДПП-4 активностью обладает 1-метил-2-(4-фенилэтинил-фенил)-1H-бензимидазол (ХХХХ), который в дальнейшем может быть изучен как потенциальное антидиабетическое средство [41].

Работа выполнена на кафедре фармакологии ВолГМУ за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00139).

ЛИТЕРАТУРА

1. H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, et al., *J. Biol. Chem.*, **235**(2), 480 – 488 (1960).
2. S. L. Khokra, D. Choudhary, *AJBPR*, **1**(3), 476 – 486 (2011).
3. R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, et al., *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **7**(5), 473 – 494 (2004).
4. P. B. Thakare, A. J. Ansari, *IJRPS*, **2**(2), 695 – 700 (2011).
5. А. А. Спасов, И. И. Ежица, Л. И. Бугаева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 6 – 13 (1999); *Pharm. Chem. J.*, **33**(5), 232 – 243 (1999).
6. S. Arulmurugan, H. P. Kavitha, *Acta Pharm.*, **63**(2), 253 – 264 (2013).
7. A. Mishra, V. Gautam, A. Gupta, et al., *J. Phar. Res.*, **3**(2), 371 – 378 (2010).
8. S. Salvadori, S. Fiorini, C. Trapella, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**(6), 3032 – 3038 (2008).
9. А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 23 – 26 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(11), 603 – 606 (2006).
10. И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, А. А. Спасов и др., *Матер. IV всероссийск. диабетологического конгр.*, Москва (2008), сс. 35 – 36.
11. В. А. Косолапов, Л. В. Ельцова, А. А. Спасов и др., *Бюл. экперим. биол. мед.*, **155**(4), 453 – 457 (2003).
12. S. Caprio, T. Ray, G. Boden, *Diabetologia*, **27**(1), 52 – 55 (1984).
13. O. E. Owen, R. H. Smith, S. Caprio, et al., *Metab. Clin. Exp.*, **34**(6), 567 – 570 (1985).
14. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **21**(3), 313 – 319 (1987); *Pharm. Chem. J.*, **21**(3), 201 – 207 (1987).
15. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(10), 1212 – 1217 (1988); *Pharm. Chem. J.*, **22**(10), 774 – 779 (1988).
16. Европейский патент СА 2096475 (1993); <http://www.google.com/patents/CA2096475A1?cl=fr>.
17. А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, М. В. Чепурнова и др., *Регион. кровообращ. и цирк.*, **2**(38), 95 – 98 (2011).
18. Г. П. Дудченко, А. А. Спасов, Н. А. Гурова, *Вестн. Волгоград. мед. акад.*, № 6, 46 – 49 (2000).
19. Г. П. Дудченко, А. Ф. Турчаева, С. Г. Ковалев, *Вестн. Волгоград. мед. акад.*, № 1, 33 – 36 (1995).
20. Патент РФ RU 2485952 (2011); <http://www.findpatent.ru/patent/248/2485952.html>.
21. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, О. В. Островский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 3 – 7 (2002); *Pharm. Chem. J.*, **36**(12), 637 – 642 (2002).
22. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(3), 107 – 111 (2007); *Pharm. Chem. J.*, **41**(3), 126 – 130 (2007).
23. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(9), 6 – 10 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(9), 526 – 530 (2012).
24. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(6), 3 – 8 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(6), 325 – 330 (2012).
25. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(11), 15 – 20 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(11), 647 – 652 (2012).
26. I. N. Shaikh, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy, et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **345**(1), 65 – 72 (2012).
27. B. Goswami, A. K. Singh, *IJSID*, **2**(1), 121 – 136 (2012).
28. R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, R. S. Keri, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**(5), 1753 – 1759 (2010).
29. I. Ahmad, S. Hameed, H. Duddeck, et al., *Z. Naturforsch., Teil B*, **57**, 349 – 354 (2002).
30. К. В. Ленская, А. А. Спасов, Н. И. Чепляева, *Вестник ВолгГМУ*, № 4, 10 – 18 (2011).
31. F. Fei, Z. Zhou, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23**(9), 1157 – 1179 (2013).
32. M. Ishikawa, K. Nonoshita, Y. Ogino, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**(15), 4450 – 4454 (2009).
33. K. Takahashi, N. Hashimoto, C. Nakama, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**(19), 7042 – 7051 (2009).
34. Q. Dang, S. Kasibhatla, W. Xiao, et al., *J. Med. Chem.*, **53**(1), 441 – 451 (2010).
35. L. Somsak, V. Nagya, Z. Hadady, et al., *Cur. Pharm. Des.*, **9**(15), 1177 – 1189 (2003).
36. H. Minoura, S. Takeshita, M. Ita, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **494**, 273 – 281 (2004).
37. R. Sparks, P. Polam, W. Zhu, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **7**(3), 736 – 40 (2007).
38. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*, МИА, Москва (2011), сс. 808.
39. R. M. Kim, J. Chang, A. R. Lins, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **18**(13), 3701 – 3705 (2008).
40. M. B. Wallace, J. Feng, Z. Zhang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **18**(17), 2362 – 2367 (2008).
41. R. Vinodkumar, S. D. Vaidya, B. V. S. Kumar, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 986 – 995 (2008).

Поступила 15.04.14

THE HYPOGLYCEMIC POTENTIAL OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

A. A. Spasov*, K. V. Lenskaya, and P. M. Vasil'ev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

* e-mail: aspasov@mail.ru

The review is focused on the properties of benzimidazole derivatives, in particular, on the hypoglycemic and anti-diabetic properties. Data on the activity of 22 classes of substituted benzimidazole compounds and their tricyclic condensed analogs are presented. The general structural features of substances acting on different diabetic targets are discussed in the context of anti-diabetic activity. This information can be used for the synthesis of and search for new target-oriented antidiabetic compounds.

Keywords: benzimidazole derivatives; tricyclic derivatives of benzimidazole; hypoglycemic activity; antidiabetic activity.