

## ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ/ORGANIC CHEMISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.72>

## КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА — НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Научная статья

Савина Л.И.<sup>1</sup>, Кучеренко М.В.<sup>2</sup>, Бегунов Р.С.<sup>3,\*</sup><sup>1</sup>ORCID : ORCID 0009-0008-6552-678X;<sup>2</sup>ORCID : 0009-0002-6168-6918;<sup>3</sup>ORCID : 0000-0002-4610-9744;<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация<sup>2,3</sup> Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова, Ярославль, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (begunov[at]uniyar.ac.ru)

## Аннотация

Осуществлен синтез ряда 24 моно-, ди-, три- и тетразамещенных производных конденсированного бензимидазола с узловым атомом азота. Изучена цитотоксичность полученных веществ в отношении двух линий клеток опухолевого происхождения — аденокарциномы легкого человека (A549) и аденокарциномы молочной железы (MCF-7). Для сравнения селективности действия полученных конденсированных производных бензимидазола на нормальные и опухолевые клетки также использовалась линия клеток нормального происхождения из эмбриональной почки человека (HEK-293). Все синтезированные соединения обладали более сильной цитотоксической активностью в отношении линий раковых клеток по сравнению с клетками нормального происхождения.

**Ключевые слова:** конденсированные бензимидазолы, цитотоксичность, аденокарцинома легкого человека, карцинома молочной железы MCF-7, клетки из эмбриональной почки человека HEK-293, MTT-тест.

## CONDENSED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES WITH A NITROGEN MAIN ATOM — NEW PROMISING ANTITUMOUR AGENTS

Research article

Savina L.I.<sup>1</sup>, Kucherenko M.V.<sup>2</sup>, Begunov R.S.<sup>3,\*</sup><sup>1</sup>ORCID : ORCID 0009-0008-6552-678X;<sup>2</sup>ORCID : 0009-0002-6168-6918;<sup>3</sup>ORCID : 0000-0002-4610-9744;<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russian Federation<sup>2,3</sup> Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russian Federation

\* Corresponding author (begunov[at]uniyar.ac.ru)

## Abstract

A series of 24 mono-, di-, tri- and tetra-substituted derivatives of condensed benzimidazole with a main nitrogen atom were synthesised. The cytotoxicity of the obtained substances was studied in relation to two lines of tumour cells: human lung adenocarcinoma (A549) and breast adenocarcinoma (MCF-7). To compare the selectivity of the condensed benzimidazole derivatives on normal and tumour cells, a cell line of normal origin from human embryonic kidney (HEK-293) was also used. All synthesised compounds exhibited stronger cytotoxic activity against cancer cell lines than against cells of normal origin.

**Keywords:** condensed benzimidazoles, cytotoxicity, human lung adenocarcinoma, MCF-7 breast carcinoma, human embryonic kidney HEK-293 cells, MTT assay.

## Введение

Рак — это гетерогенные и многофакторные заболевания, при которых серия геномных/молекулярных изменений вызывает неконтролируемый рост и пролиферацию клеток, вызывая быстрое увеличение массы тканей в пораженных частях тела. Раковые клетки растут, используя кислород и питательные вещества организма, лишая другие клетки регулярных питательных веществ и факторов роста [1], [2]. Эти клетки могут изменять микросреду в свою пользу, обманывать иммунную систему организма и использовать физиологию других клеток для обеспечения своей жизнедеятельности [3], [4], [5], [6]. Для обозначения этой категории заболеваний используются также термины «злокачественные опухоли» и «новообразования».

Рак — вторая по значимости причина смерти в мире, на долю которой приходится каждая шестая смерть. Рак лёгких, предстательной железы, толстой кишки, желудка и печени — наиболее распространённые виды рака у мужчин, в то время как рак молочной железы, толстой кишки, лёгких, шейки матки и щитовидной железы — наиболее распространённые у женщин.

В современной медицине существует много вариантов лечения различных онкологических заболеваний в зависимости от стадий злокачественного процесса. Важнейшее значение среди них, несмотря на имеющиеся недостатки, имеет химиотерапия [7], [8], [9], [10]. Химиотерапия основана на применении специальных медикаментов — цитостатиков, способных воздействовать на опухолевые клетки и препятствовать их росту и размножению [11], [12].

Перспективными соединениями для создания новых химиотерапевтических препаратов являются производные бензимидазола. Так, в работе [13] было показано, что исследуемый потенциальный лекарственный агент на основе бензимидазола снижал жизнеспособность клеточной линии аденокарциномы молочной железы и ингибировал образование колоний MCF-7 (аденокарциномы), что обусловлено его способностью вызывать окислительный стресс в клетках. На клеточной линии гистиоцитарной лимфомы человека U937 в исследовании [14] был показан аналогичный механизм цитотоксического действия другого производного бензимидазола. Проксидантная активность была обнаружена ещё для некоторых бензимидазолов, приводящих в клетках глиомы к значительному увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) и потере мембранного потенциала митохондрий по сравнению с контролем, что, в свою очередь, сопровождалось повышением уровня цитозольного цитохрома С и индукцией митохондриального пути апоптоза [15]. В работе [16] была синтезирована серия низкомолекулярных замещенных 1-бензил-1H-бензимидазолов и исследована их противоопухолевая активность. Гибель опухолевых клеток была вызвана дозозависимым увеличением уровня АФК.

Поэтому в данном исследовании был получен ряд конденсированных производных с узловым атомом азота и изучена их цитотоксичность в отношении линий клеток опухолевого происхождения.

### Методы и принципы исследования

Синтез и функционализацию конденсированных производных бензимидазола проводили по следующей схеме:

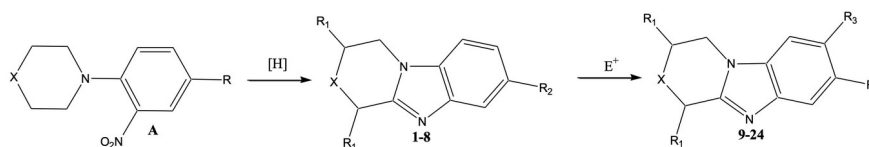


Рисунок 1 - Схема синтеза конденсированных производных бензимидазола

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.72.1>

На первой стадии в ходе восстановительной внутримолекулярной циклизации *орто*-нитроаренов (**A**), содержащих в предельный азегетероцикл, хлоридом олова (II) было сформировано гетероциклическое ядро 3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-*a*]бензимидазола (X=O) и 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (X=CH<sub>2</sub> или CH-CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H или CH<sub>3</sub>) (соединения **1–8**). Дальнейшую функционализацию полученных конденсированных гетероциклов проводили в ходе реакций бромирования N-бромсукцинимидом или нитрования смесью нитрат калия/серная кислота. В результате были получены производные конденсированного бензимидазола **9–24**, содержащие два заместителя в бензольном кольце.

Структура всех полученных **24** соединений была определена с помощью <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов сделано на основании данных 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY спектроскопии. Методики синтеза и описание спектров веществ приведены в наших статьях [17], [18], [19].

Для изучения цитотоксичности (*степень, с которой вещество деструктивно действует на отдельные клетки*) синтезированных производных бензимидазола **1–24** использовали клетки аденокарциномы легкого человека A549 и карциномы молочной железы MCF-7. Для оценки селективности действия данных соединений на клетки опухолевого и нормального происхождения в исследовании также применялись нормальные клетки из эмбриональной почки человека HEK-293.

Для определения цитотоксического действия синтезированных молекул был использован МТТ-тест [20]. В основе данного метода лежит реакция восстановления соли тетразолия (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до нерастворимых в воде кристаллов формазана.

В качестве показателей эффективности были определены величины IC<sub>50</sub> цитотоксического эффекта, представляющие собой концентрации соединения, приводящие к гибели 50% клеток в пробе. Чем меньшее значение IC<sub>50</sub> имели исследуемые соединения, тем выше была их цитотоксичность.

Подробные методики проведения цитотоксических исследований приведены в работе [19].

Статистическую обработку проводили методами описательной и математической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA) и GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD).

### Основные результаты

В таблице 1 представлены значения IC<sub>50</sub> конденсированных производных бензимидазола (рис. 2) в отношении клеток нормального и опухолевого происхождения.

Таблица 1 - Значения IC<sub>50</sub> (мкМ) цитотоксического эффекта конденсированных соединений ряда бензимидазола

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.72.2>

№	A549	MCF-7	HeK-293
1	76,86 ± 0,19	73,90 ± 0,31	≥100

№	A549	MCF-7	Hek-293
2	73,38 ± 0,21	62,02 ± 0,19	≥100
3	68,72 ± 0,21	57,14 ± 0,63	91,37 ± 0,52
4	86,81 ± 0,64	83,35 ± 0,32	≥100
5	73,09 ± 1,80	69,32 ± 1,51	≥100
6	59,09 ± 0,79	57,16 ± 0,56	89,81 ± 0,64
7	46,78 ± 0,63	44,24 ± 0,43	86,09 ± 0,33
8	74,09 ± 0,64	69,41 ± 0,32	≥100
9	69,21 ± 0,79	71,32 ± 0,94	≥100
10	57,23 ± 0,84	56,32 ± 0,93	92,83 ± 0,42
11	47,11 ± 0,72	41,22 ± 0,54	89,59 ± 0,34
12	71,68 ± 0,75	68,71 ± 0,42	≥100
13	73,52 ± 0,38	67,22 ± 0,61	95,58 ± 0,41
14	56,39 ± 0,27	54,82 ± 0,43	91,31 ± 0,76
15	48,24 ± 0,64	43,36 ± 0,51	89,27 ± 0,58
16	69,83 ± 0,51	66,42 ± 0,51	≥100
17	67,24 ± 0,24	65,89 ± 0,38	≥100
18	56,98 ± 0,63	53,72 ± 0,47	92,78 ± 0,58
19	47,59 ± 0,31	39,81 ± 0,28	84,33 ± 0,72
20	75,11 ± 0,32	67,98 ± 0,37	≥100
21	66,24 ± 0,36	61,53 ± 0,44	89,34 ± 0,61
22	41,37 ± 0,49	26,33 ± 0,59	84,91 ± 0,32
23	12,41 ± 0,28	8,33 ± 0,85	81,37 ± 0,42
24	67,29 ± 0,42	60,73 ± 0,87	≥100

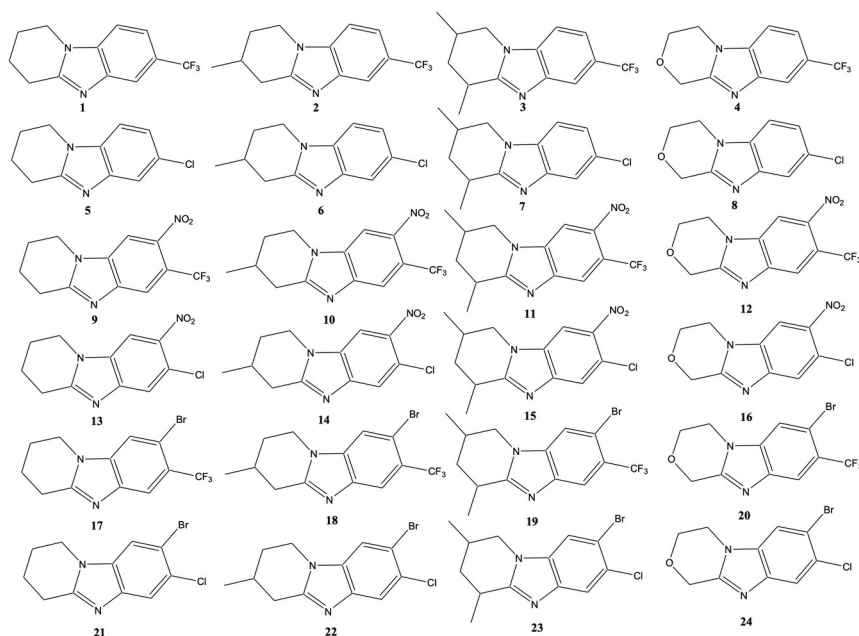


Рисунок 2 - Структуры исследуемых конденсированных производных бензимидазола

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.72.3>**Обсуждение**

Анализ данных таблицы позволил сделать следующие выводы:

– все полученные производные бензимидазола **1–24** проявляли цитотоксичность в отношении линий клеток опухолевого происхождения;



- производные бензимидазола **9–24**, содержащие два заместителя в бензольном кольце, имели больший цитотоксический эффект, чем монозамещенные соединения **1–8**, из которых они были получены;
- структура аннелированного к имидазолу предельного гетероцикла ( $X=O$  или  $X=CH_2$ ) не оказывала сильного влияния на цитотоксичность исследуемых веществ;
- в большей степени цитотоксический эффект зависел от природы заместителей в конденсированном бензимидазоле. Наличие двух атомов галогенов (структуры **21–24**), непосредственно связанных с бензольным кольцом, способствовало значительному увеличению цитотоксичности;
- в еще большей степени на цитотоксичность веществ влияло наличие метильных ( $CH_3$ ) групп в предельном гетероцикле. Известно, что алкильные заместители увеличивают липофильность молекулы, что облегчает ее проникновение в клетку через липидную мембрану;
- из двух использованных линий клеток опухолевого происхождения клетки карциномы молочной железы MCF-7 были менее устойчивы к действию синтезированных гетероциклов;
- по отношению к клеткам нормального происхождения все исследуемые соединения проявляли значительно меньший цитотоксический эффект по сравнению с раковыми клетками;
- из всех исследованных соединений наибольший интерес вызывали бензимидазолы **22 и 23**, содержащие алкильные заместители в предельном гетероцикле и два атома галогена в бензольном кольце. Данные соединения были наиболее цитотоксичны в отношении линий клеток MCF-7, при этом не оказывая существенного цитотоксического эффекта в отношении нормальных клеток. Цитотоксичность соединения **23** была почти в 10 раз больше для опухолевых клеток по сравнению с нормальными.

### Заключение

Таким образом, синтезированные конденсированные производные бензимидазола обладали цитотоксичностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения — аденокарциномы легкого (**A549**) и аденокарциномы молочной железы (**MCF-7**). При этом они были значительно менее токсичны для клеток нормального происхождения. Эти данные свидетельствовали о перспективности поиска селективных цитотоксических агентов среди конденсированных производных бензимидазола.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment for the implementation of scientific research and development of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2025 on the topic: "Development of new drugs for targeted chemotherapy of oncological diseases based on condensed derivatives of benzimidazole with a nodal nitrogen atom".

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Janssen L.M.E. The immune system in cancer metastasis: friend or foe? / L.M.E. Janssen, E.E. Ramsay, C.D. Logsdon [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. — 2017. — Vol. 5. — № 1. — 79 p. — DOI: 10.1186/s40425-017-0283-9.
2. Laplagne C. Latest advances in targeting the tumor microenvironment for tumor suppression / C. Laplagne, M. Domagala, A. le Naour [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20. — № 19. — 34 p. — DOI: 10.3390/ijms20194719.
3. Emon B. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis – a mini review / B. Emon, J. Bauer, Y. Jain [et al.] // Computational and Structural Biotechnology Journal. — 2018. — Vol. 16. — P. 279–287. — DOI: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
4. Costa A. The role of reactive oxygen species and metabolism on cancer cells and their microenvironment / A. Costa, A. Scholer-Dahirel, F. Mechta-Grigoriou // Seminars in Cancer Biology. — 2014. — Vol. 25. — P. 23–32. — DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.007.
5. Gilbert S. ATP in the tumour microenvironment drives expression of nfP2X7, a key mediator of cancer cell survival / S. Gilbert, C. Oliphant, S. Hassan [et al.] // Oncogene. — 2019. — Vol. 38. — № 2. — P. 194–208. — DOI: 10.1038/s41388-018-0426-6.
6. Pfirschke C. Tumor microenvironment: no effector T cells without dendritic cells / C. Pfirschke, M. Siwicki, H.W. Liao [et al.] // Cancer Cell. — 2017. — Vol. 31. — № 5. — P. 614–615. — DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.007.



7. Anand U. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics / U. Anand, A. Dey, A.K.S. Chandel [et al.] // *Genes & Diseases*. — 2023. — Vol. 10. — № 4. — P. 1367–1401. — DOI: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
8. Bukowski K. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy / K. Bukowski, M. Kciuk, R. Kontek // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21. — № 9. — DOI: 10.3390/ijms21093233.
9. Pérez-Herrero E. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy / E. Pérez-Herrero, A. Fernández-Medarde // *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. — 2015. — Vol. 93. — P. 52–79. — DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.
10. DeVita V.T. A history of cancer chemotherapy / V.T. DeVita, E. Chu // *Cancer Research*. — 2008. — Vol. 68. — № 21. — P. 8643–8653. — DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-661.
11. Chabner B.A. Chemotherapy and the war on cancer / B.A. Chabner, T.G. Roberts // *Nature Reviews Cancer*. — 2005. — Vol. 5. — № 1. — P. 65–72. — DOI: 10.1038/nrc1529.
12. Nygren P. What is cancer chemotherapy? / P. Nygren // *Acta Oncol (Madr)*. — 2001. — Vol. 40. — № 2–3. — P. 166–174. — DOI: 10.1080/02841860151116204.
13. Castro L.S. Albendazole as a promising molecule for tumor control / L.S. Castro, M.R. Kwiecinski, F. Ourique [et al.] // *Redox Biology*. — 2016. — Vol. 10. — P. 90–99. — DOI: 10.1016/j.redox.2016.09.013.
14. Wang L.-J. Non-mitotic effect of albendazole triggers apoptosis of human leukemia cells via SIRT3/ROS/p38 MAPK/TTP axis-mediated TNF- $\alpha$  upregulation / L.-J. Wang, Y.-C. Lee, C.-H. Huang [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. — 2019. — Vol. 162. — P. 154–168. — DOI: 10.1016/j.bcp.2018.11.003.
15. Geeviman K. Pantoprazole Induces Mitochondrial Apoptosis and Attenuates NF- $\kappa$ B Signaling in Glioma Cells / K. Geeviman, D. Babu, P. Prakash Babu // *Cellular and Molecular Neurobiology*. — 2018. — Vol. 38. — № 8. — P. 1491–1504. — DOI: 10.1007/s10571-018-0623-4.
16. Sridhar Goud N. Synthesis of 1-benzyl-1H-benzimidazoles as galectin-1 mediated anticancer agents / N. Sridhar Goud, S. Mahammad. Ghouse, J. Vishnu [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. — 2019. — Vol. 89. — DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103016.
17. Begunov R.S. Intramolecular amination of *ortho*-nitro-*tert*-anilines as a method for the synthesis of condensed benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom / R.S. Begunov, L.I. Savina, D.A. Astafieva // *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*. — 2025. — Vol. 6. — № 1. — P. 88–98. — DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-88-98.
18. Kucherenko M.V. Regioselectivity of the  $S_EAr$  reaction of 8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole / M.V. Kucherenko, L.I. Savina, R.S. Begunov [et al.] // *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*. — 2025. — Vol. 6. — № 4. — P. 126–136.
19. Aleksandrova Y. New Dihalogenated Derivatives of Condensed Benzimidazole Diones Promotes Cancer Cell Death Through Regulating STAT3/HK2 Axis/Pathway / Y. Aleksandrova, L. Savina, I. Shagina [et al.] // *Molecules*. — 2025. — Vol. 30. — № 21. — DOI: 10.3390/molecules30214150.
20. Präbst K. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin / K. Präbst, H. Engelhardt, S. Ringgeler [et al.] // *Methods in Molecular Biology*. — 2017. — Vol. 1601. — P. 1–17.