

В. М. Брицун<sup>1</sup>, Н. О. Вринчану<sup>2</sup>

# Структурні особливості та антибактеріальна активність 1,2-дизаміщених бензімідазолів

<sup>1</sup>Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

**Ключові слова:** бензімідазол, бактерії, антибактеріальні засоби

Виникнення резистентності в мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів є головною причиною недостатньої ефективності антимікробної хіміотерапії. Сьогодні проблема профілактики та лікування захворювань, викликаних мікроорганізмами, залишається актуальною. Одним із шляхів вирішення проблеми є пошук активних молекул і розробка на їхній основі нових, більш ефективних антимікробних засобів. Перспективною структурою для конструювання молекул ліків є бензімідазол, похідні якого можуть бути отримані за класичною реакцією Філіпс-Ладенбурга й далі функціоналізовані.

Заміщені бензімідазоли широко застосовуються в медичній практиці при патологіях, обумовлених грибами, бактеріями, найпростішими й іншими збудниками [1]. У цих речовин виявлено противірусну [2–4], антигельмінтну [5] та антибактеріальну дію. Заміщені бензімідазоли мають широкий спектр антибактеріальної активності, речовини інгібують ріст і розвиток аеробних та анаеробних мікроорганізмів, у тому числі *Mycobacterium tuberculosis* і *Helicobacter pylori* [6–9]. У заміщених бензімідазолах

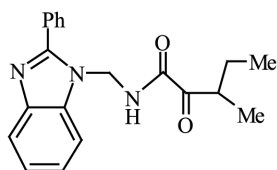
виявлені також антидіабетичні та протипухлинні ефекти [10–17].

Такий широкий спектр біологічної дії похідних бензімідазолу пояснюється як їхньою високою основністю та здатністю координуватися з білковими субстратами, так і структурною подібністю до пуринових нуклеотидів.

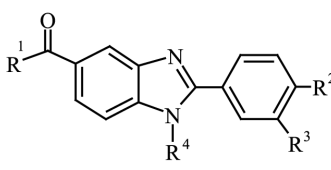
За останні 10 років синтезовано і протестовано *in vitro* тисячі нових похідних бензімідазолу, що пояснюється доступністю їхнього синтезу та високою біологічною активністю. Незважаючи на активність бензімідазолів щодо різних видів мікроорганізмів і наявність великої кількості робіт з даної тематики, у літературі відсутні оглядові статті в зазначеному напрямі.

**Мета дослідження** – узагальнення та систематизація інформації щодо антимікробної дії бензімідазолвмісних сполук. Структурування матеріалу здійснено за будовою тестованих сполук.

Ці сполуки найчисленніші і внаслідок можливості варіювання замісників у положеннях 1,2,4-7 перспективні для біологічних випробувань. Сполука **1** активна *in vitro* відносно аеробних мікроорганізмів, зокрема, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, МІК у діапазоні концентрацій 8–32 мкг/мл [17]. 5-Карбамоїлбензімідазоли (**2**) при тестуванні



1



2

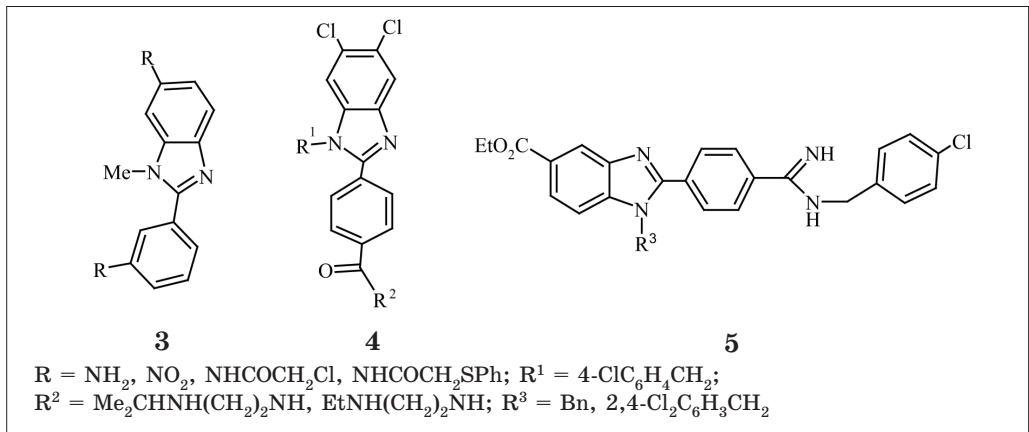
$R^1$  = 4-аміно-N-бензилпіперидин, 4-фторбензиламіно, N-(2-гідроксиетил)піперазин;  
 $R^2$  = H, 2-Pr, n-Bu, MeO, Cl, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>O;  $R^3$  = H, MeO, Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N,  
 Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N, (піридин-2-іл)метил;  $R^4$  = H, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOMe, PhCH<sub>2</sub>

на грампозитивних (*S. aureus*) і грамнегативних мікроорганізмах (*Escherichia coli*) виразної активності не проявили, МІК 50–100 мкг/мл [18].

2-Арил-1-метилбензімідазоли (3) тестували *in vitro* на чутливість до грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923, *Streptococcus faecalis* ATCC 19433, *B. subtilis* ATCC 6633) і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 23556, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145) [19]. Встановлено, що антибактеріальний ефект сполук не виражений, МІК 12,5–100 мкг/мл. За рівнем інгібуючої активності ці речови-

МRSA, *E. coli*, *E. faecalis* (МІК у діапазоні 3,12–12,5 мкг/мл) і за ступенем вираженості інгібуючого ефекту поступається препаратом порівняння ампіциліну і ципрофлоксацину (МІК 0,39–0,78 мкг/мл) [22]. 1-Алкіл-(3', 4'-дихлорфеніл) бензімідазоли (7) і (8) показали високу активність проти *S. aureus* (ATCC 25923) та MRSA, МІК 0,39–12,5 мкг/мл відповідно (МІК ампіциліну 0,78–50 мкг/мл) [23, 24].

Подібна за структурою до бензімідазолів (8) сполука 9 характеризується дещо меншою протимікробною дією



ни поступаються ампіциліну (МІК залежно від мікроорганізму складає 3,12–6,25 мкг/мл).

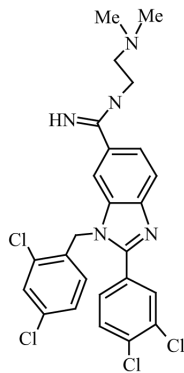
Антибактеріальна активність 1,2-діарил-5,6-дихлорбензімідазолів (4) співставна з такою для ампіциліну відносно *S. aureus*, у тому числі метицилін-резистентних золотистого й епідермального стафілококів (MRSA і MRSE), МІК 3,12 мкг/мл. Інгібуюча активність ампіциліну залежить від тест-мікроорганізму й знаходиться в діапазоні концентрацій 0,39–50 мкг/мл [20]. Результати вивчення антимікробної активності бензімідазолів (5) відносно грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923, MRSA, *S. faecalis* ATCC 29212, MRSE) виявили виражену антибактеріальну активність цих сполук (МІК 0,78–3,12 мкг/мл) [21].

Досліджена *in vitro* антибактеріальна активність серії 6-амідинвмісних 1-R-2-арилбензімідазолів [22–24]. Сполука 6 серед подібних структур проявила найбільшу дію відносно *S. aureus*,

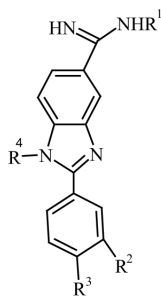
відносно грампозитивних мікроорганізмів *S. aureus* та *E. faecalis* (МІК 3–25 мкг/мл) і за активністю поступаються сультаміциліну (МІК 1,56–50 мкг/мл). До дії цих речовин не чутлива кишкова (*E. coli*) і синьогнійна (*P. aeruginosa*) палички [25].

Вивчення антибактеріальних властивостей бензімідазолів (10) не виявило вираженого антибактеріального ефекту цих речовин (МІК відносно грампозитивних (*S. aureus*, *B. subtilis*) і грамнегативних (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) бактерій ≥ 50 мкг/мл) [26]. Встановлено, що сполука 11 проявила активність відносно *E. coli* (МІК 6,25–12 мкг/мл) [27]. Дані дослідження активності бензімідазолів (12) і (13) показали відсутність вираженої інгібуючої дії відносно золотистого стафілококу [28].

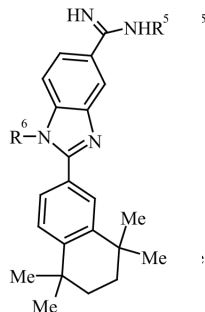
Сполука 14 показала високу активність проти спороутворюючих бактерій (*B. cereus*) [29], а похідні бензімідазолу (15) та (16) – проти грампозитивних і



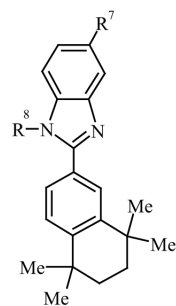
6



7

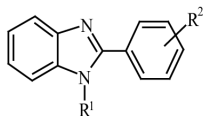


8

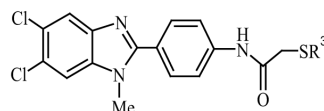


9

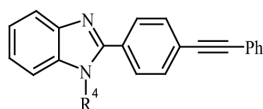
R<sup>1</sup> = H, 2-Pr, n-Bu, циклопропіл, циклогексил; R<sup>2</sup> = H, Cl, F, MeO;  
 R<sup>3</sup> = H, Cl, F, MeO, CN; R<sup>4</sup> = H, Me, n-Bu, бензил; R<sup>5</sup> = H, 2-Pr, Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>6</sup> = H, n-Pr, n-Bu, циклогексил, бензил, 2,4-дихлорбензил; R<sup>7</sup> = H, Cl, Me, NO<sub>2</sub>,  
 COOH, COOMe; R<sup>8</sup> = H, Me, Et



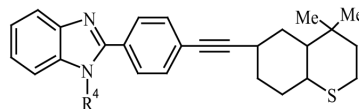
10



11



12



13

R<sup>1</sup> = H, Me, MeCO; R<sup>2</sup> = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-OH, 4-OH, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>,  
 4-NO<sub>2</sub>, 4-F, 3-MeO, 4-MeO; R<sup>3</sup> = 3-метилімідазол-2-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл,  
 4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл, 1-метилтетразол-5-іл, 1-фенілтетразол-5-іл,  
 2-метил-1,3,4-тіадіазол-5-іл, бензімідазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, бензтіазол-2-іл;  
 R<sup>4</sup> = MeO<sub>2</sub>C, EtO<sub>2</sub>C, BuO<sub>2</sub>C, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>

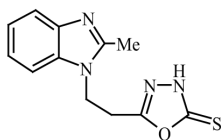
грамнегативних бактерій на рівні ген-  
 таміцину та ампіциліну [30]. Встанов-  
 лено, що антимікробні властивості  
 похідних бензімідазолу (17) відносно  
*S. aureus* та *E. coli* відповідають таким  
 ципрофлоксацину [31]. Методом QSAR  
 ( $R^2 = 0,65-0,88$ ;  $\text{Radj}^2 = 0,63-0,86$ )  
 було досліджено взаємозв'язок «струк-  
 тура-активність» сполуки 17. Як моле-  
 кулярні дескриптори були взяті log P,  
 електронні параметри, молекулярні  
 розміри, форма й площа. Знайдено  
 позитивну кореляцію між антибактері-  
 альною активністю та коефіцієнтом  
 ліпофільності (log P).

Скринінгові дослідження антимі-  
 кробної дії 5-хлорбензімідазолів (18)  
 виявили чутливість до їхньої дії грам-  
 позитивних коків (*S. aureus* ATCC

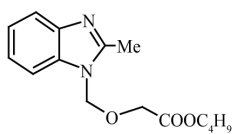
25923), *MRSA*, грампозитивних пали-  
 чок (*B. subtilis* ATCC 6633) та грамнега-  
 тивних мікроорганізмів (*E. coli* ATCC  
 25922) [32]. Встановлено, що антимі-  
 кробна активність сполук, що не міс-  
 тять замісників у N-атома, відносно  
 золотистого стафілококу відповідала  
 активності ципрофлоксацину та ампі-  
 циліну (МІК 0,78 мкг/мл).

У роботі [33] наведено дані щодо  
 антимікробної дії заміщених бензіміда-  
 золів (19) проти *B. cereus* (ATCC 10876)  
 і залежності інгібуючої активності від  
 показника ліпофільності.

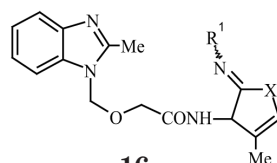
Сполуки 20 і 21 показали виразну  
 антимікробну дію проти *E. coli* і  
*B. subtilis* [34, 35]. Похідні 5,6-дихлор-  
 бензімідазолу (22) і (23) є активними  
 інгібіторами *S. aureus* та *E. coli*



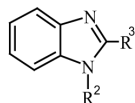
14



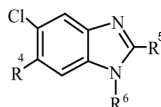
15



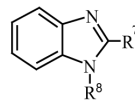
16



17

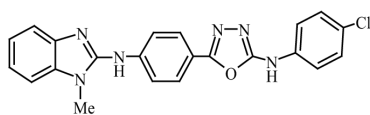


18

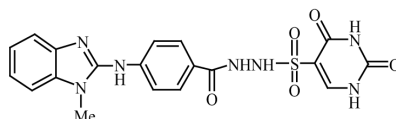


19

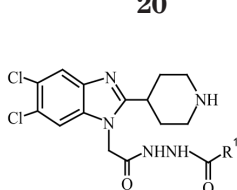
$R^1 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $R^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{PhCH}_2$ ;  $R^4 = \text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ;  $R^6 = \text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{Br}$ ,  $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $R^7 = \text{Me}$ ,  $\text{NH}_2$ ;  $R^8 = \text{H}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{PhCO}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CO}$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$



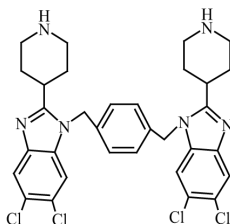
20



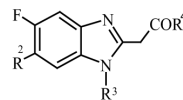
21



22



23



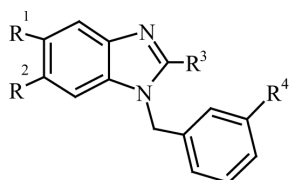
24

$R^1 = 1\text{-адамантил}$ ,  $2\text{-нафтил}$ ,  $3,5\text{-диметоксифеніл}$ ;  $R^2 = \text{морфолін}$ ,  $4\text{-метилпіперазин}$ ,  $4\text{-фенілпіперазин}$ ,  $3\text{-метилпіперидин}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ,  $\text{циклопропіл}$ ,  $n\text{-пропіл}$ ;  $R^4 = \text{OEt}$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$

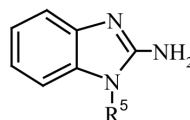
(МІК 6–50 мкг/мл) [36], тоді як 6-аміно-5-фторзамісні бензімідазоли (24) характеризуються помірною активністю [37].

Антибактеріальна дія полізаміщених бензімідазолів (25), (26) *in vitro* проти *E. coli* та *P. aeruginosa*, а також залежність інгібуючого ефекту від структури

сполук (QSAR) досліджувалися в роботах [38–41]. Встановлено, що сполуки 25 активні відносно *E. coli* (МІК у діапазоні концентрацій 6,25–50 мкг/мл [38]), а структури (26) – відносно *P. aeruginosa*, (МІК 6,25–125 мкг/мл) [39, 40]. Розрахунки QSAR проводилися методом

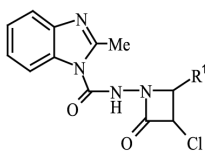


25

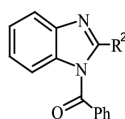


26

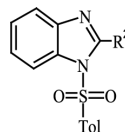
$R^1 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ,  $\text{NH}_2$ ;  $R^4 = \text{Me}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{MeO}$ ;  $R^5 = \text{PhCH}_2$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ,  $\text{PhCO}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CO}$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$



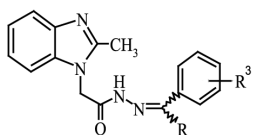
27



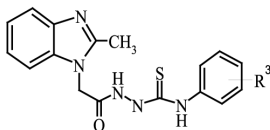
28



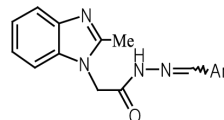
29



30



31



32

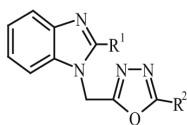
R<sup>1</sup> = Me, Et, Pr, Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH = CH; R<sup>3</sup> = H, 2-Me, 4-OH, 4-MeO, 4-Cl, NH<sub>2</sub>; Ar = Ph, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH = CHCH<sub>2</sub>

мультилінійної регресії з використанням таких параметрів, як ліпофільність (logP) [38-41], енергія гідратації [40, 41] та молярний об'єм [41].

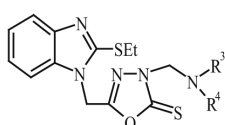
1-Карбамоїлбензімідазоли (**27**) проявили широкий спектр дії відносно *S. aureus* (ATCC 29213), *Streptococcus mutans* (MTCC 890) і *B. subtilis* (MTCC 741), *E. coli* (ATCC 25922), *Salmonella typhi* (MTCC 733) і *P. aeruginosa* (MTCC 741) [42], тоді як сполуки **28**, **29** практично не активні відносно *E. coli*, *P. aeruginosa* і *S. aureus* [43]. Похідні гідразидів 2-метил (бензімідазол-1-іл)

оцтової кислоти (**30**) і (**31**) пригнічують ріст неспоруютьуючих і споруютьуючих бактерій (*S. aureus* і *B. subtilis*). Активність цих сполук відносно грампозитивних мікроорганізмів виражена більшою мірою, ніж до грамнегативних (*P. aeruginosa*) [44]. Гідразиди (**32**) також інгібують ріст і розмноження *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhi* і *P. aeruginosa* [45].

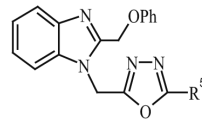
Дані дослідження антимікробної активності гетероциклічних похідних (бензімідазол-1-іл) оцтової кислоти (**33–38**) наведено в роботах [46–48]. Бензімідазолвмісні 1,3,4-оксадіазоли (**33–35**)



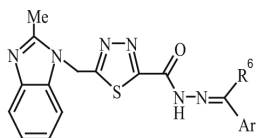
33



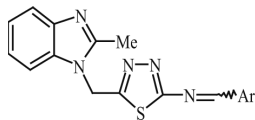
34



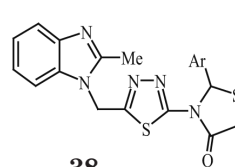
35



36

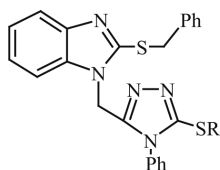


37

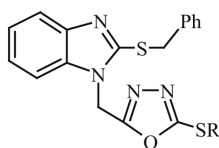


38

R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Me, Et, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-хлорбензил; R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup> = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> + R<sup>4</sup> = морфолін; R<sup>5</sup> = Ph, 2-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, PhCH<sub>2</sub>, PhOCH<sub>2</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-піридил, (1'-нафтил)метил; R<sup>6</sup> = H, Me; Ar = Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



39



40

R = H, Me, Et

проявили слабку активність проти *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. mutans*, *E. coli*, *P. aeruginosa* (МІК 50–200 мкг/мл) [46–48], тоді як подібні за структурою 1,3,4-тіадазол (36–38) показали активність на рівні норфлоксацину проти штамів *S. aureus* MTCC 96, *B. subtilis* MTCC 619, *P. mirabilis* MTCC 425, *P. aeruginosa* MTCC 424 і *K. pneumoniae* [49–51].

Антибактеріальна активність бензімідазол-зольвісних 1,3,4-тріазолів та 1,3,4-оксадіазолів (39), (40) проти *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* виявилася низькою (МІК 42–105 мкг/мл) [51].

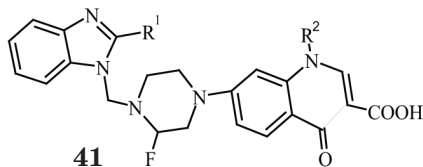
Поліциклічні бензімідазолзаміщені сполуки (41–43) характеризуються помірною активністю проти *B. subtilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* [52] та *P. aeruginosa*, *S. aureus* і *P. vulgaris* [53].

Серед сполук 44 метил-2-(4'-нітрофеніл)-1H-бензімідазол-1-карбодитіоат проявив найбільш виражену дію відносно *S. aureus* (MTCC 737), *E. faecalis* (MTCC 439), *B. cereus* (MTCC 430 [54], тоді як аміді (45) характеризуються слабкою активністю щодо вивчених тест-штамів бактерій [55].

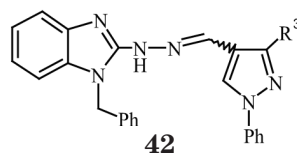
У бензімідазолів (46) виявлені незначні антимікробні властивості проти грам-позитивних (*S. aureus*, *B. cereus*) і грам-негативних бактерій (*S. dysenteriae*, *E. coli*), а також відносно холерного вібриона (*V. cholerae*) [56].

Помірна активність зареєстрована у сполуки 47 відносно *B. subtilis*, *B. cereus*, *S. epidermidis*, *S. typhi*, *P. aeruginosa* і *K. pneumoniae* [57]. Помірна інгібуюча дія виявлена в бензімідазолів (48) проти грам-позитивних і грамотригативних мікроорганізмів: *B. subtilis* (MTCC 121), *B. cereus* (ATCC 14579), *S. epidermidis* (ATCC 25923), *S. typhi* (MTCC 733), *P. aeruginosa* (MTCC 741) і *K. pneumoniae* (ATCC 29212) [58]. Невиразна дія при таманна і сполуці 49 [59].

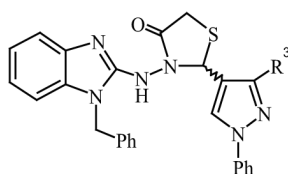
Була досліджена протимікробна дія бензімідазолів (50–52), що містять арил-оксиметильний і (хінолін-8'-іл) оксиметильний замісники [60–61]. У сполуки 50 виявлено інгібуючу дію проти кишкової, синьогнійної палички та мікобактерії туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis* H37RV) [62], у похідних 2-(хінолін-8'-іл)оксиметил-бензімідазо-



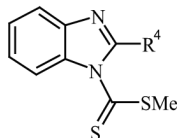
41



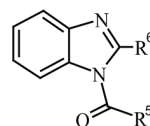
42



43

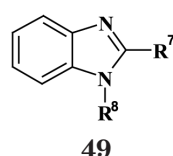
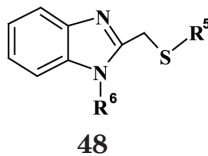
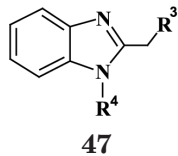
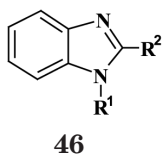


44

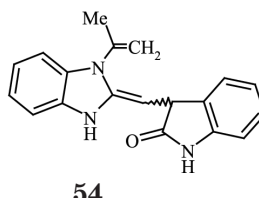
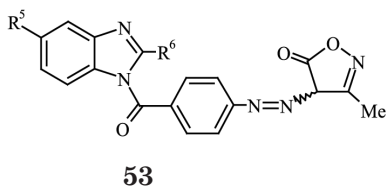
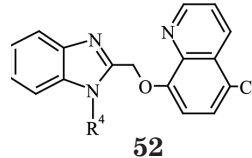
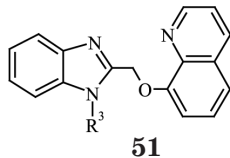
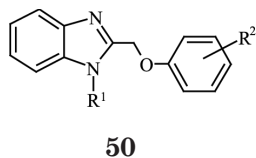


45

R<sup>1</sup> = H, Et, Pr; R<sub>2</sub> = Et, циклопропіл; R<sup>3</sup> = Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = H, Ph, PhCH<sub>2</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>6</sub> = Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



$R^1, R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ;  $R^3 = \text{NMe}_2, \text{NEt}_2, \text{NPh}_2, \text{SPh}, \text{NMePh}, \text{морфолін}$ ;  $R_4 = 2\text{-карбонілпіперидин}$ ;  $R^5 = \text{Ph}, \text{PhCO}, (2\text{-піридил})\text{карбоніл}$ ;  $R^6 = \text{MeCO}, 2\text{-карбонілпіридин}$ ;  $R^7 = \text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2, \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ ;  $R^8 = \text{PhCHO}$



$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$ ;  $R^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$ ;  $R^3 = \text{H}, \text{MeCO}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}, \text{COCH}_2\text{Cl}, \text{CONHNH}_2$ ;  $R^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Pr}, n\text{-Bu}, n\text{-пентил}, \text{Bz}, \text{MeSO}_2, \text{PhSO}_2, \text{MeO}_2\text{C}$ ;  $R^5 = \text{H}, \text{NO}_2$ ;  $R^6 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bz}, \text{PhCH}=\text{CH}, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

лу, сполук **51**, **52**, протимікробна дія виражена слабкою мірою [61, 62].

З метою пошуку ефективного засобу проти кишкової палички був проведений пошук молекулярних структур і моделювання (докінг) взаємодії їх з амінокислотними залишками активного сайту деформілази (PDF) [63]. Встановлено, що у сполуки **53** афінність до ферменту (енергія зв'язування становить (-325,17)) виражена більшою мірою, ніж у амоксациліну та ципрофлоксацину ((-237,61) і (-229,60) відповідно) [63].

У роботі [64], присвяченій синтезу 3-(1-ізопропеніл-1,3-дигідробензіміда-

зол-2-ілден)-1,3-дигідро-індол-2-она (**54**), зазначається, що до дії цієї сполуки чутливий золотистий стафілокок.

Таким чином, проведений аналіз антимікробної активності 1,2-дизаміщених бензімідазолів свідчить, що ці сполуки виявляють широкий спектр антимікробної активності, пригнічують ріст та розмноження грамнегативних та грампозитивних (спороутворюючих та неспороутворюючих) бактерій. До дії похідних бензімідазолів більшою мірою чутливі грампозитивні мікроорганізми, зокрема стійкі до дії антимікробних засобів *MRSA*, *MRSE*, *VRE* та ін.

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. Ч. 2. – М.: Медицина, 1998. – 574 с.
2. *Reddy B.* Recent developments in sequence selective minor groove DNA effectors / Reddy B. S., Sharma S. K., Lown J. W. // *Curr. Med. Chem.* – 2001. – V. 8, № 5. – P. 475–508.
3. *De Clercq E.* In search of effective anti-HHV-6 agents / De Clercq E., Naesens L // *J. Clin. Virol.* – 2006. – V.37, № 1. – P. 82–86.
4. *Maribavir: a novel antiviral agent with activity against cytomegalovirus* / Trofe J., Pote L., Wade E. [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2008. – V.42, № 10. – P. 1447–1457.
5. *Mebendazole in parasitic infections other than those caused by soil-transmitted helminthes* / Canete R., Escobedo A. A., Almíral P. [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – V. 103, № 5. – P. 437–442.
6. *Muri E. M.* Anti-Helicobacter pylori agents / Muri E. M., Williamson J. S. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2004. – V. 4, № 2. – P. 201–206.

7. *Sharara A. I.* Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication / Sharara A. I. / *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*– 2005.– V. 3, № 6.– P. 863–870.
8. Противотуберкулезные свойства производных имидазола и бензимидазола / Брицун В. Н., Карпов П. А., Емец А. И. [и др.] // *Журнал органічної та фарм. хімії.*– 2011.– Т. 9, № 35.– С. 3–14.
9. *Boiani M.* Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents / Boiani M., Gonzalez M. // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.*– 2005.– V. 5, № 4.– P. 409–424.
10. *Bhattacharya S.* Medical implications of benzimidazole derivatives as drugs designed for targeting DNA and DNA associated processes / Bhattacharya S., Chaudhuri P. // *Curr. Med. Chem.*– 2008.– V. 15, № 18.– P. 1762–1777.
11. Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities / Pathak D., Siddiqui N., Bhriгу B. [et al.] // *Pharm. Lett.*– 2010.– V. 2, № 2.– P. 27–34.
12. *Khokra S. L.* / Benzimidazole An Important Scaffold In Drug Discovery / Khokra S. L., Choudhary D. // *Asian J. Biochem. Pharm. Res.*– 2011.– № 3.– P. 476–486.
13. *Dawood K. M.* Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole / Dawood K. M., Elwan N. M., Abdel-Wahab B. F // *ARKIVOC.*– 2011.– № 1.– P. 111–195.
14. Benzimidazole derivatives – an overview / Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S. F. [et al] // *Int. J. Res. Pharm. Chem.*– 2011.– V. 1, № 3.– P. 565–574.
15. *Santosh P. C.* Benzimidazole: a versatile chemical entity / Santosh P. C., Pandeya S. N., Pathak A. K. // *Int. J. Res. Ayur. Pharm.*– 2011.– V. 2, № 6.– P. 1726–1737.
16. *Narasimhan B.* Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety / Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. // *Med. Chem. Res.*– 2012.– V. 21, № 3.– P. 269–283.
17. Studies on the novel anti-staphylococcal compound nematophin / Kennedy G., Viziano M., Winders J. A. [et al] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*– 2000.– V. 10, № 15.– P. 1751–1754.
18. Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-phenyl-N-substituted carboxamido-1H-benzimidazole derivatives / Goker H., Tuncbilek M., Suzen S. [at al] // *Arch Pharm.*– 2001.– V. 334, № 5.– P. 148–152.
19. *Ayhan-Kilcigil G.* Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives / Ayhan-Kilcigil G., Altanlar N // *Il Farmaco.*– 2003.– V. 58, № 12.– P. 1345–1350.
20. Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel 4-(5, 6-Dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted Benzamides / [Ozden S., Karatas H., Yildiz S., Goker H.] // *Arch. Pharm.*– 2004.– V. 337, № 10.– P. 556–562.
21. Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates derivatives carrying amide or amidine groups [Ozden S., Atabey D., Yildiz S., Goker H] // *Bioorg. Med. Chem.*– 2005.– V. 13, № 5.– P. 1587–1597.
22. *Goker H.* Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel N-(alkyl)-2-phenyl-1H-benzimidazole-5-carboxamides / Goker H., Alp M., Yildiz S. // *Molecules.*– 2005.– V. 10, № 11.– P. 1377–1386.
23. Synthesis and potent antibacterial activity against MRSA of some novel 1,2-disubstituted-1H-benzimidazole-N-alkylated-5-carboxamides [Goker H., Ozden S., Yildiz S., Boykin D. W.] // *Eur. J. Med. Chem.*– 2005.– V. 40, № 10.– P. 1062–1069.
24. Synthesis and potent antimicrobial activities of some novel retinoidal monocationic benzimidazoles / Ates-Alagoz Z., Alp M., Kus C. [et al.] // *Arch. Pharm.*– 2006.– V. 339, № 2.– P. 74–80.
25. *Ates-Alagoz Z.* Antimicrobial activities of some tetrahydronaphthalene-benzimidazole derivatives / Ates-Alagoz Z., Yildiz S., Buyukbingol E. // *Chemotherapy.*– 2007.– V. 53, № 2.– P. 110–113.
26. *Bhatia N.* Synthesis and antibacterial activity of some novel 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazole derivatives / Bhatia N., Yadav M., Pathak D. // *Asian. J. Cur. Chem.*– 2011.– V. 1, № 3.– P. 1–13.
27. Antimicrobial activity of a new combination system of benzimidazole and various azoles / [Ozkay Y., Tunali Y., Karaca H., Isikdag I.] // *Arch. Pharm.*– 2011.– V. 344, № 4.– P. 264–271.
28. Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel N-substituted-2-(4-phenylethynyl-phenyl)-1H-benzimidazoles and N-substituted 2-[4-(4,4-dimethyl-thiochroman-6-ylethynyl)-phenyl]-1H-benzimidazoles / Vinodkumar R., Vaidya S. D., Siva Kumar B. V. [et al.] // *Europ. J. Med. Chem.*– 2008.– V. 43, № 5.– P. 986–995.
29. *El-Masry A. H.* Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives / El-Masry A. H., Fahmy H. H., Abdelwahed S. H. A // *Molecules.*– 2000.– V. 5, № 12.– P. 1429–1438.
30. *Fahmy H. H.* Synthesis and preliminary antimicrobial screening of new benzimidazole heterocycles / Fahmy H. H., El-masry A., Ali Abdelwahed S. H // *Arch. Pharm. Res.*– 2001.– V. 24, № 1.– P. 27–34.
31. *Puratchikody A.* Experimental and QSAR studies on antimicrobial activity of benzimidazole derivatives / Puratchikody A., Nagalakshmi G., Doble M // *Chem. Pharm. Bull.*– 2008.– V. 56, № 3.– P. 273–281.
32. *Tuncbilek M.* Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA / Tuncbilek M., Kiper T., Altanlar N. // *Europ. J. Med. Chem.*– 2009.– V. 44, № 3.– P. 1024–1033.
33. *Podunavac-Kuzmanovic S. O.* Correlations between the lipophilicity and the inhibitory activity of different substituted benzimidazoles / Podunavac-Kuzmanovic S. O., Cvetkovich D., Barna J. B. // *Chem. Ind. Chem. Engin. Quart.*– 2009.– V. 15, № 3.– P. 125–130.



34. Nofal Z. M. Synthesis, antimicrobial and molluscicidal activities of new benzimidazole derivatives / Nofal Z. M., Fahmy H. H., Mohamed H. S. // Arch. Pharm. Res.– 2002.– V. 25, № 1.– P. 28–38.
35. Nofal Z. M. Synthesis and antimicrobial activity of new substituted anilinobenzimidazoles / Nofal Z. M., Fahmy H. H., Mohamed H. S. // Arch. Pharm. Res.– 2002.– V. 25, № 3.– P. 250–257.
36. Synthesis and biological evaluations of novel benzimidazoles as potential antibacterial agents / He Y., Yang J., Wu B. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2004.– V. 14, № 5.– P. 1217–1220.
37. Kus C. Synthesis and antimicrobial activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstituted benzimidazole carboxamide and acetamide derivatives / Kus C., Goker H., Altanlar N. // Arch. Pharm.– 2001.– V. 334, № 11.– P. 361–365.
38. Podunavac-Kuzmanovic S. O. Quantative structure-activity relationships to predict antibacterial effect of some benzimidazole derivatives / Podunavac-Kuzmanovic S. O., Barna D. J., Cvetkovic D. // Acta periodica technologica.– 2008.– V. 39.– P. 181–191.
39. Podunavac-Kuzmanovic S. O. QSAR Modeling of antibacterial activity of some benzimidazole derivatives / Podunavac-Kuzmanovic S. O., Cvetkovic D. // Chem. Ind. & Chem. Engin. Quart.– 2011.– V. 17, № 1.– P. 33–38.
40. Podunavac-Kuzmanovic S. O. QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against *Pseudomonas aeruginosa* / Podunavac-Kuzmanovic S. O., Cvetkovic D. D., Barna D. J. // Int. J. Mol. Sci.– 2009.– V. 10, № 4.– P. 1670–1682.
41. Perisic-Janjic N. U. RPTLC study of QSRR and QSAR for some benzimidazole derivatives / Perisic-Janjic N. U., Podunavac-Kuzmanovic S. O. // J. Planar Chromatogr. Modern TLC.– 2008.– V. 21, № 2.– P. 135–141.
42. Ansari K. F. Synthesis and biological activity of some heterocyclic compounds containing benzimidazole and beta-lactam moiety / Ansari K. F., Lal C. // J. Chem. Sci.– 2009.– V. 121, № 6.– P. 1017–1025.
43. Gupta S. Synthesis and antimicrobial screening of some acid chloride derivatives of 2-substituted benzimidazoles / Gupta S., Pancholi S. S., Gupta M. K // Orient. J. Chem.– 2009.– V. 25, № 1.– P. 219–222.
44. Ansari K. F. Synthesis and biological activity of some triazole-bearing benzimidazole derivatives / Ansari K. F., Lal C., Khitoliya R. K. // J. Serb. Chem. Soc.– 2011.– V. 76.– P. 341–352.
45. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Schiff's Bases / Somani R., Pawar S., Nikam S. [et al.] // Int. J. Chem. Tech. Res.– 2010.– V. 2, № 2.– P. 860–864.
46. Ansari K. F. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives / Ansari K. F., Lal C Europ. // J. Med. Chem.– 2009.– V. 44, № 10.– P. 4028–4033.
47. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some newer Mannich bases / [Vijayaraghavan S., Somani R. R., Shirodkar P. Y., Kadam V. J.] // Int. J. Pharm. Tech. Res.– 2009.– V. 1, № 3.– P. 811–815.
48. Microwave assisted synthesis, characterization and biological evaluation of Benzimidazole substituted 1,3,4-oxadiazole [Jha K. K., Kumar Y., Shaharyar M., Singha S.] // Int. J. ChemTech. Res.– 2010.– V. 2, № 1.– P. 716–727.
49. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4- thiazidiazoles / Rajaka H., Veerasamy R., Gupta A. K. [et al.] // Digest J. Nanomater. Biostruct.– 2009.– V. 4, № 3.– P. 443–451.
50. Conventional and Greener Approach for the Synthesis of Some Novel Substituted -4-xothiazolidine and Their 5-Arylidene Derivatives of 2-Methyl-benzimidazole: Antimicrobial Activities / Dua R., Sonwane S. K., Srivastava S. K., Srivastava S. D. // J. Chem. Pharm. Res.– 2010.– V. 2, № 1.– P. 415–423.
51. Synthesis and antimicrobial activity of certain benzimidazole and fused benzimidazole derivatives / Eisa H. M., Barghash A. M., Badr S. M., Farahat A. A // Ind. J. Chem. Sect. B.– 2010.– V. 49, № 11.– P. 1515–1525.
52. Microwave assisted synthesis of some novel benzimidazole substituted Fluoroquinolones and their antimicrobial evaluation / Jubie S., Rajeshkumar R., Yellareddy B. [et al.] // J. Pharm. Sci. Res.– 2010.– V. 2, № 2.– P. 69–76.
53. Patil S. B. Synthesis of 3- (1-benzyl- 1H-benzimidazol-2-L amino) – 2-(3- aryl-1-phenyl-1H- pyrazol-4-yl)thiazolidin -4-ones and their antinimicrobial activities / Patil S. B., Goudgaon N. M // Int. J. Pharm. Sci. Res.– 2010.– V. 1, № 6.– P. 50–56.
54. Synthesis and antibacterial evaluation of 2-some substituted benzimidazole-1-carbodithioate derivatives [Devmurari V. P., Pandey S., Goyani M. B., Jivani N. P.] // Int. J. Chem. Tech. Res.– 2010 – V. 2, № 1.– P. 598–605.
55. Synthesis and Biological Evaluation Of Some 2-Substituted Derivatives Of Benzimidazoles / Gupta S. K., Pancholi S. S., Gupta M. K. [et al.] // J. Pharm. Sci. Res.– 2010.– V. 2, № 4.– P. 228–231.
56. Exploration of *in vitro* time point quantitative evaluation of newly synthesized benzimidazole and benzothiazole derivatives as potential antibacterial agents / Bandyopadhyay P., Sathe M., Ponmarappan S. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2011.– V. 21, № 24.– P. 7306–7309.
57. Lingala S. Synthesis, antibicrobial and antihelminthic activity of some novel benzimidazole derivatives / Lingala S., Nerella R., Sambasiva K. R. S. // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.– 2011.– V. 10, № 2.– P. 100–105.

- 
- 
58. *Lingala S.* Synthesis, antimicrobial and anthelmintic activity of some novel benzimidazole derivatives / Lingala S., Nerella R., Sambasiva K. R. S. // *Pharm. Chem.*– 2011.– V. 3, № 4.– P. 344–352.
  59. Synthesis and bacterial activity of some novel benzimidazole derivatives / Pulate S. B., Durgad S. A., Kallur H. J. [et al.] // *Pharmakine.*– 2011.– V. 3, № 2.– P. 1–8.
  60. Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Novel Benzimidazole Derivatives [Reddy V. B., Singla R. K., Bhat V. G., Shenoy G. G.] // *Asian J. Res. Chem.*– 2009.– V. 2, № 2.– P. 162–167.
  61. *Salman A. S. S.* Synthesis and Antimicrobial Activity of Some compounds Containing Benzimidazole Nucleus / Salman A. S. S. // *J. Amer. Sci.*– 2011.– V. 7, № 10.– P. 625–630.
  62. *Chaudhari R. B.* Synthesis and antimicrobial activities of novel 8-(1-alkylalkyl sulphonyl)alkoxycarbonyl-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-chloroquinolines / Chaudhari R. B., Rindhe S. S. // *J. Serb. Chem. Soc.*– 2011.– V. 76, № 9.– P. 1199–1206.
  63. *Sivakumar R.* Computer aided discovery of benzimidazole derivatives on peptide deformylase as antimicrobial agent / Sivakumar R., Pradeepchandr V. R., Narasimha K. J. // *Europ. J. Chem.*– 2011.– V. 2, № 4.– P. 558–560.
  64. Synthesis and antimicrobial activity of some isatin derivatives [Madhu B. P., Maharaj J. K., Brahmeshwari G., Sarangapani M.] // *J. Adv. Pharm. Sci.*– 2011.– V. 1, № 1.– P. 20–33.

***В. Н. Брицун, Н. А. Врынчану***

**Структурные особенности и антибактериальная активность  
1,2-дизамещенных бензимидазолов**

В обзоре обобщены и систематизированы данные литературы по антибактериальным свойствам производных бензимидазола. 1,2-дизамещенные бензимидазолы проявляют широкий спектр антибактериального действия. Наиболее выраженная активность соединений наблюдается в отношении грамположительных бактерий.

*Ключевые слова:* бензимидазолы, бактерии, антибактериальные средства

***V. N. Britsun, N. A. Vrynchanu***

**Structure features and antibacterial activity of 1,2- disubstituted benzimidazoles**

The literature data about antibacterial properties of benzimidazole derivatives have been generalized and systematized in the review. 1,2-disubstituted benzimidazoles have shown wide spectrum of antibacterial action. The most significant activity of them is observed on the gram-positive bacteriums.

*Key words:* benzimidazoles, bacteria, antibacterial substances

---

*Надійшла: 12.02.2013 р.*

**Контактна особа:** Брицун Василь Миколайович, доктор хімічних наук, старший науковий співробітник, Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, буд. 5, м. Київ, 02094.  
Тел.: +38 0 44 499 46 06. Електронна пошта: ioch@ioch.kiev.ua