

В. М. Брицун¹, Н. О. Вринчану²

Структурні особливості та антибактеріальна активність 2-арил-, алкіл-, гетарил-, N-заміщених і N',N''-дизаміщених бензімідазолів

¹Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: бензімідазол, бактерії, антибактеріальні засоби

В огляді узагальнено та систематизовано літературні дані щодо антибактеріальних властивостей 2-арил-, алкіл-, гетарил-, N-заміщених і N',N''-дизаміщених бензімідазолів.

Для профілактики та лікування гнійно-запальних процесів, обумовлених мікроорганізмами, застосовуються антимікробні засоби різних хімічних класів. Не дивлячись на значну кількість антибактеріальних та антифунгальних препаратів (близько 30 груп), проблема профілактики та лікування інфекційних хвороб повною мірою не вирішена. Основною причиною недостатньої ефективності сучасних антибіотиків є формування резистентності у збудників. Так, одним із механізмів, що забезпечують протидію антибіотикам, є продукування бактеріями β-лактамаз, у тому числі й розширеного спектра дії. Відомо більше 200 ферментів, які різняться за субстратним профілем, локалізацією кодуючих генів, чутливістю до інгібіторів. Резистентність може бути зумовлена порушенням проникності клітинної мембрани внаслідок зменшення антибіотикоспецифічних поринів, зміною складу мембранних полісахаридних комплексів тощо. Сприяє зниженню ефективності антибіотикотерапії й активація систем активного викиду (ефлюксу) внаслідок мутацій генів *tex R* та *tex A* та активації регуляторів транскрипції – *Mar A* та *Sox S* (*P. aeruginosa*, *E. coli*).

Таким чином, формування в мікроорганізмів резистентності та зниження ефективності антибіотикотерапії свідчать про необхідність пошуку молекул

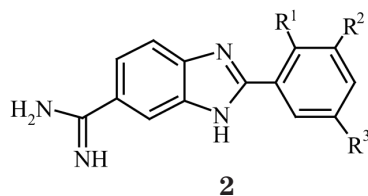
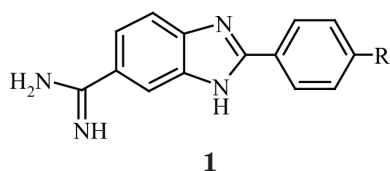
з виразною антибактеріальною активністю та створення на їхній основі нових антимікробних засобів. У цьому плані перспективною структурою є бензімідазол. Похідні бензімідазолу можуть бути отримані за класичною реакцією Філліпса-Ладенбурга і далі функціоналізовані.

Заміщені бензімідазоли знайшли широке застосування в медичній практиці при патологіях, обумовлених грибами, вірусами тощо [1–5]. До дії цих сполук виявляють чутливість як аеробні, так і анаеробні бактерії, найпростіші [6–9]. Окрім антимікробної активності, заміщеним бензімідазолам притаманні й інші види біологічної дії, зокрема, антидіабетичні та протипухлинні ефекти [10–17]. Такий широкий спектр активності похідних бензімідазолу зумовлений їхньою високою основністю, здатністю координуватися з білковими субстратами та структурною подібністю до пуринових нуклеотидів.

Протягом останніх 10 років синтезовано та досліджено фармакологічну дію значної кількості вперше синтезованих похідних бензімідазолу, що пояснюється доступністю їхнього синтезу й 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 2-арил-, алкіл-, гетарил-, N-заміщених і N',N''-дизаміщених бензімідазолів.

2-Арил-, алкіл-, гетарилбензімідазоли містять NH-групу, здатну утворювати водневі зв'язки та стабілізувати ті



R = H, Ph, OPh, CHMe₂, NPh₂; R¹ = H, OH, OMe; R² = H, *mpem*-Bu; R³ = H, *mpem*-Bu

чи інші молекулярні комплекси, асоціати та конформації.

Похідні 6-амідинбензімідазолів (1–5) виявляють властивості інгібіторів бактеріального ферменту KinA/Spo0F [18] і є потенційними засобами для боротьби з резистентними штамами мікроорганізмів [18–21]. Дія сполук 1 і 2 вивчалася на стафілококах і ентерококах (*S. aureus* ATCC 29213, MRSA OC 2089, *E. faecalis* OC 3041 і *E. faecium* OC 3312), МІК сполук залежно від тест-мікроорганізму становить 1–16 мкг/мл, оксациліну і ванкоміцину – 0,25–64 і 1–4 мкг/мл відповідно [18].

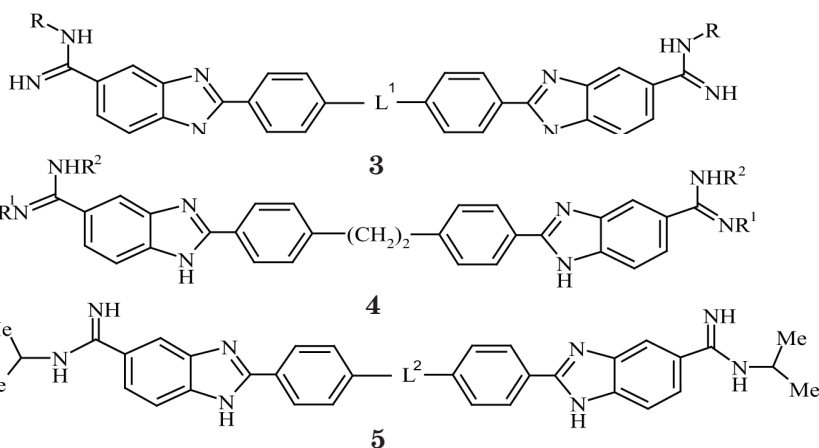
Активність відносно споруотворюючих паличок (*B. subtilis*) виявлена в амідинів (3), МІК 0,4 мкг/мл. Ці речовини проявляють також низьку цитотоксичність [19].

Широкий спектр дії спостерігається у сполук 4. До них чутливі аеробні та анаеробні бактерії: *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ВАА-39, *S. aureus* ATCC 33591, *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. epidermidis* ATCC 51625,

S. pneumoniae ATCC 6301, *E. faecalis* ATCC 51575, *E. faecium* ATCC 700221, *B. subtilis* ATCC 23857, *B. cereus* ATCC 11778, *B. fragilis* ATCC 23745, *C. perfringens* ATCC 10388 [20]. Відзначалася висока чутливість до дії бензімідазолів (4) резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів, МІК 0,06–32 мкг/мл.

Антибактеріальну активність сполук 5 вивчали на грампозитивних штаммах мікроорганізмів, зокрема, MRSA, MDRSA, MRSE, VRE [21]. Амідинобензімідазоли (5) виявили значну активність відносно всіх тест-мікроорганізмів, особливо проти MRSA і VRE (МІК 1,0 і 0,5 мкг/мл відповідно).

Бензімідазоли, що містять ланцюжок з метилової групи й гетероатома (6–8), були об'єктом синтезу і дослідження протимікробних властивостей у роботах [22, 23]. Встановлено, що сполуки 6 проявляють антимікробні властивості проти широкого спектра грампозитивних (*S. aureus* ATCC 6538, *S. faecalis* ATCC 10541, *B. subtilis* ATCC 6033) і грамнегативних (*E. coli* ATCC



R = H, 2-Pr; L¹ = -CH = CH-, 1,2-циклопропан; R¹ = H; R² = H, *втор*-C₄H₉, *н*-Bu, циклопропіл, циклопентил; R¹ + R² = (CH₂)₂; L² = CH = CH, C-Pr, CH₂, O, NPh

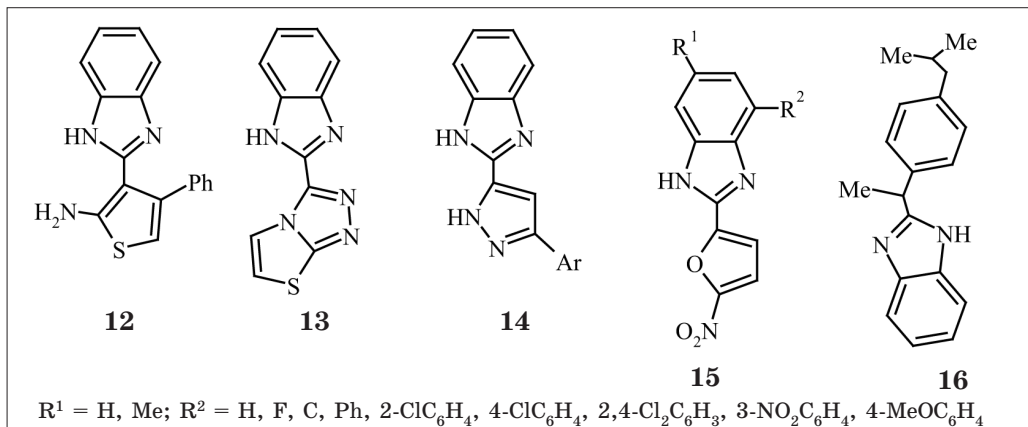
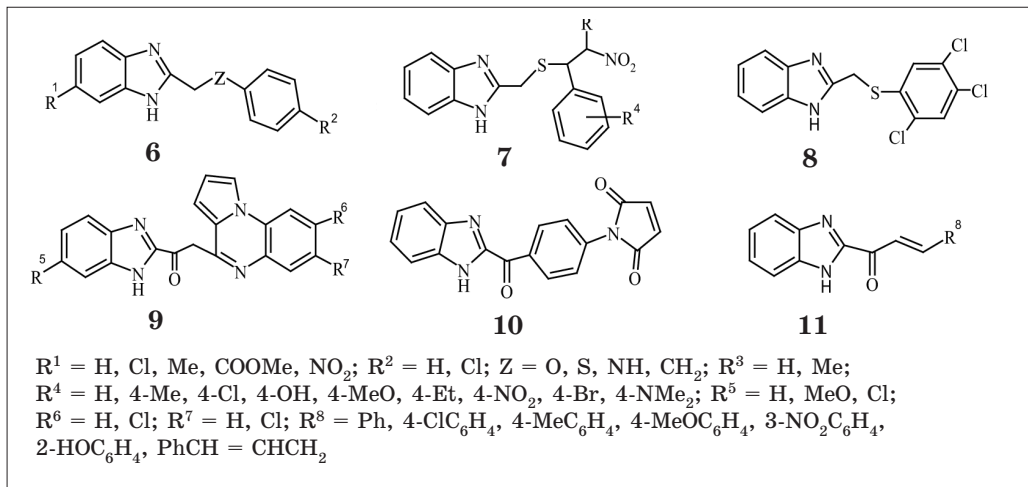
10536, *K. pneumoniae* ATCC 52211, *P. aeruginosa* RSKK 355) мікроорганізмів, МІК – у діапазоні концентрацій 3,12–50,00 мкг/мл [22]. Структури **7** активні щодо *S. aureus* і *E. faecalis* і за ступенем інгібуючого ефекту практично не поступаються ампіциліну [23]. Сполука **8** пригнічує ріст і розмноження як грампозитивних (*S. aureus*, *E. faecalis*), так і грамнегативних (*Klebsiella spp.*, *E. coli*) бактерій (МІК становить 6,25 мкг/мл) [24].

Антимікробний ефект виявлений і в піроло [1,2- α]хіноксалінів (**9**), структурно близьких до омепразолу (регулятор шлункової кислотності, EPI-efflux pump inhibitor). Інгібуючий ефект цих сполук щодо *S. aureus* SA-1199В менш виражений, ніж у омепразолу [25]. Сполуки **10** пригнічують ріст *Bacillus thuringiensis* та *E. coli*, бензімідазоли **11** проявили помірну активність проти *B. subtilis* і *S. aureus* [26]. Грамнегативні мікроор-

ганізми (*E. coli*, *K. pneumoniae*) менш чутливі до дії цих сполук, ніж грампозитивні [27]. Встановлено, що на ступінь вираженості антимікробного ефекту впливає ліпофільність сполук.

Синтез та оцінку протимікробної активності 2-гетерилбензімідазолів (**12–15**) наведено в роботах [28–31]. Сполука **12**, синтезована з 2-ціанометилбензімідазолу, вираженої активності відносно *S. aureus* не проявила [28], а заміщений бензімідазол **13** характеризується високою антистафілококовою активністю, МІК відносно *S. aureus* становить 0,84–2,57 мкг/мл [29].

Не виявлено виразної активності відносно *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) і *B. subtilis* у сполуки **14** [30]. 2-(5'-Нітрофуран-2-іл)бензімідазоли (**15**), синтезовані в одну стадію з комерційно доступних вихідних реактивів, пригнічують життєдіяльність MRSA і VRE у концентрації ≤ 1 мкг/мл [31].



Дані щодо протимікробної дії похідного нестероїдного протизапального препарату ібупрофену (**16**) наведено в роботі [32]. Оцінку антибактеріальних властивостей здійснювали відносно *S. aureus* ATCC 2509, *P. aeruginosa* ATCC 25619, *K. pneumoniae* ATCC 10031 та *E. coli* RSKK 313. Встановлено, що МІК бензімідазолу **16**, залежно від виду тест-мікроорганізму, становить 25–50 мкг/мл.

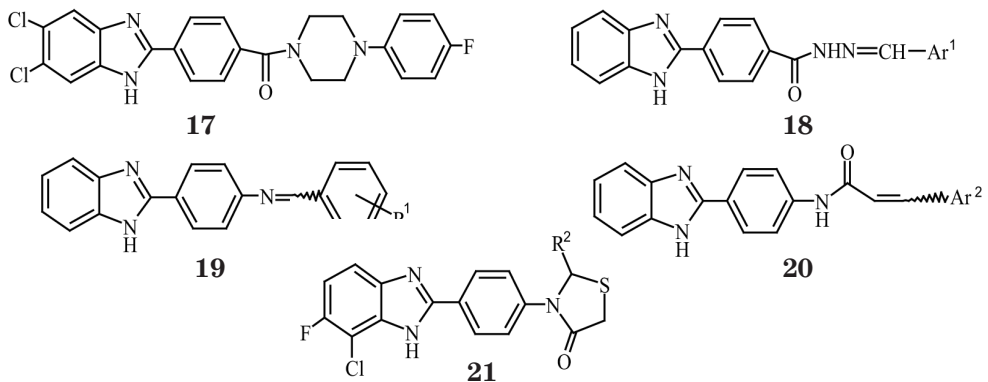
Синтез і антибактеріальна дія амідів 4-(бензімідазол-’2-іл)-бензойної кислоти (**17**) і (**18**) описані в роботах [33–35]. До дії сполуки **17** проявили чутливість стафілококи, у тому числі *MRSA* (МІК 6,25 мкг/мл) [33, 34].

Аміди (**18**) тестували на активність проти грамнегативних мікроорганізмів: *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* [35]. Встановлено, що бензімідазоли (**18**) проявляють активність тільки проти

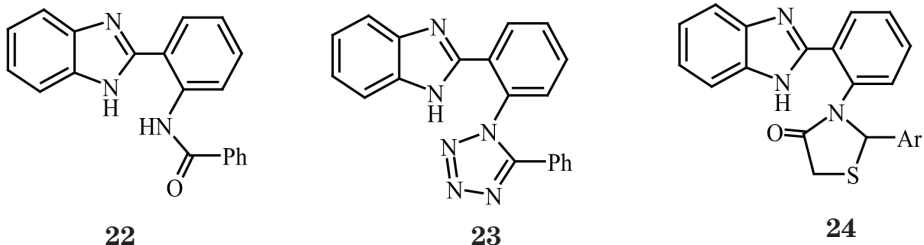
E. coli (МІК 25–50 мкг/мл). Антимікробні властивості похідних 4-(бензімідазол-’2-іл)аніліну (**19**) досліджували відносно *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 441, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 11775 та *P. aeruginosa* ATCC 10145 [36], заміщених 4-(бензімідазол-’2-іл)анілінів (**20**) – відносно *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* і *S. typhosa* [36]. Інгібуюча дія цих речовин слабо виражена.

Повідомлялося про наявність помірних протимікробних властивостей у гетероциклічних похідних 4-(бензімідазол-’2-іл)аніліну (**21**) [37].

Антимікробна активність виявлена і в похідних 2-(бензімідазол-’2-іл)аніліну (**22–24**) [38–41]. Антибактеріальну дію зареєстровано у сполук (**22**) і (**23**) відносно *S. aureus* NCIM 2079 і *E. coli* NCIM 2065 [38], у бензімідазолів (**24**) – проти *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* і *S. pyogenes* [39]. Інгібуючий ефект цих



Ar¹ = Ph, 4-HOC₆H₄, Me₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-NC₆H₄, 4-HOOC₆H₄;
R¹ = H, 2-OH, 4-OH, 3-MeO, 4-MeO, 3-NO₂; Ar² = Ph, 2-NO₂C₆H₄, 4-MeNC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 3-BrC₆H₄, 3-FC₆H₄;
R² = 2-HOC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, PhCH = CH, 3,4-(MeO)₂C₆H₃



Ar = 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-MeOC₆H₄, 2,5-(MeO)₂C₆H₃, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

сполук відносно вивчених тест-штамів мікроорганізмів незначний.

У роботі [40] було описано синтез 1-(2-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-арил-3-хлоразетидин-2-онів) (25) та проведено скринінг антимікробної активності на штаммах *S. aureus* (ATCC 25923), *B. subtilis* (ATCC 6633), *E. coli* (ATCC 25922) та *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Сполуки 26 активні проти *S. aureus*, *B. subtilis* і *S. pyogenes*. Їхні інгібуючі властивості практично не поступаються таким ампіциліну [41]. Заміщені бензімідазоли (27) і (28) продемонстрували високу антибактеріальну активність проти *S. typhimurium*, *B. subtilis*, *S. aureus* [42] та VRE, *S. aureus*, *Micrococcus spp.*, *B. subtilis* і *E. coli* [43].

Антибактеріальні властивості виявлено в похідних актиноніна (29). Ці сполуки в межах концентрацій 2–16 мкг/мл пригнічують ріст і розмноження грампозитивних та грамнегативних бактерій: *S. aureus*, *K. pneumoniae* та *S. lutea* [44].

Бензімідазоли 30 показали невиразну дію проти *S. aureus* і *B. subtilis* [45].

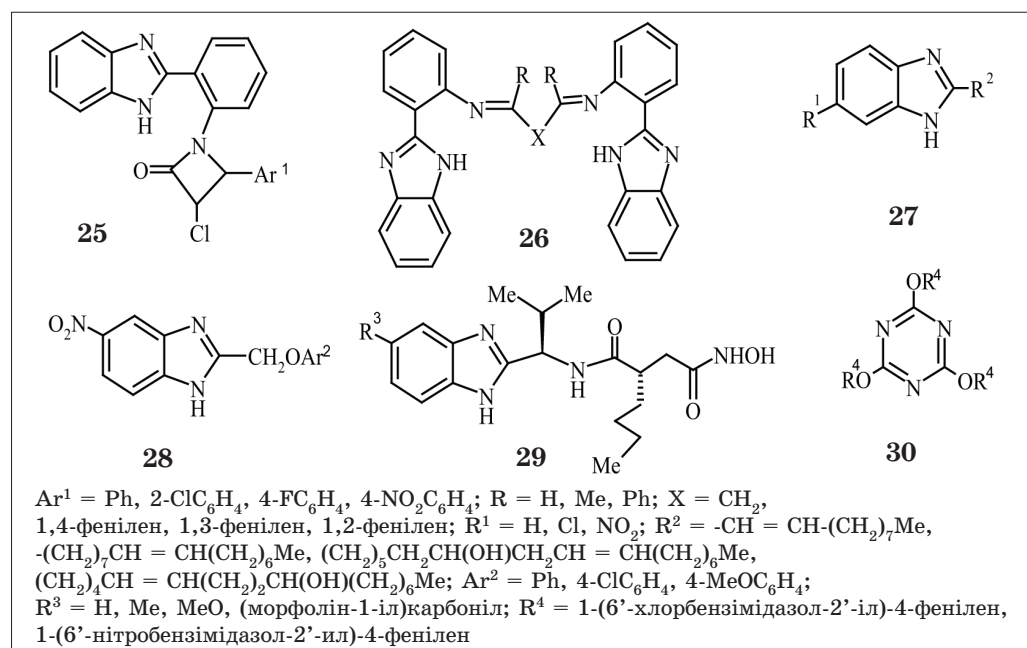
Похідні 2-гетерилбензімідазолів (31–33) виявили виразну антибактеріальну активність відносно *B. cereus*, *S. aureus*, *M. luteus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* та *E. coli* [46, 47]. Повідомлялось про синтез і скринінг антимікробної дії заміще-

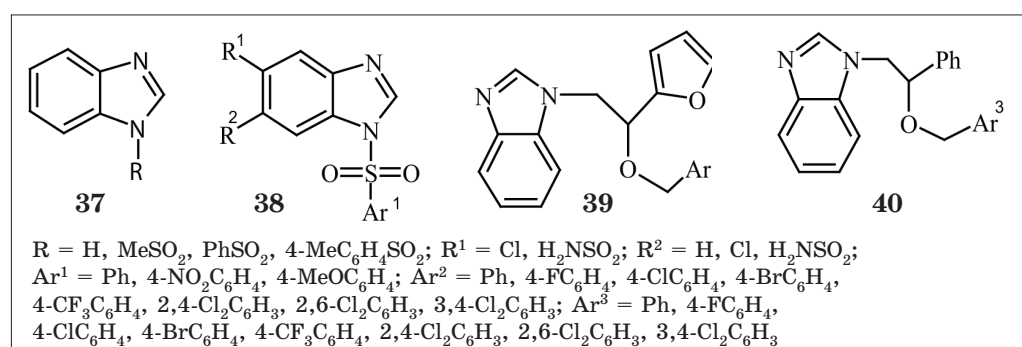
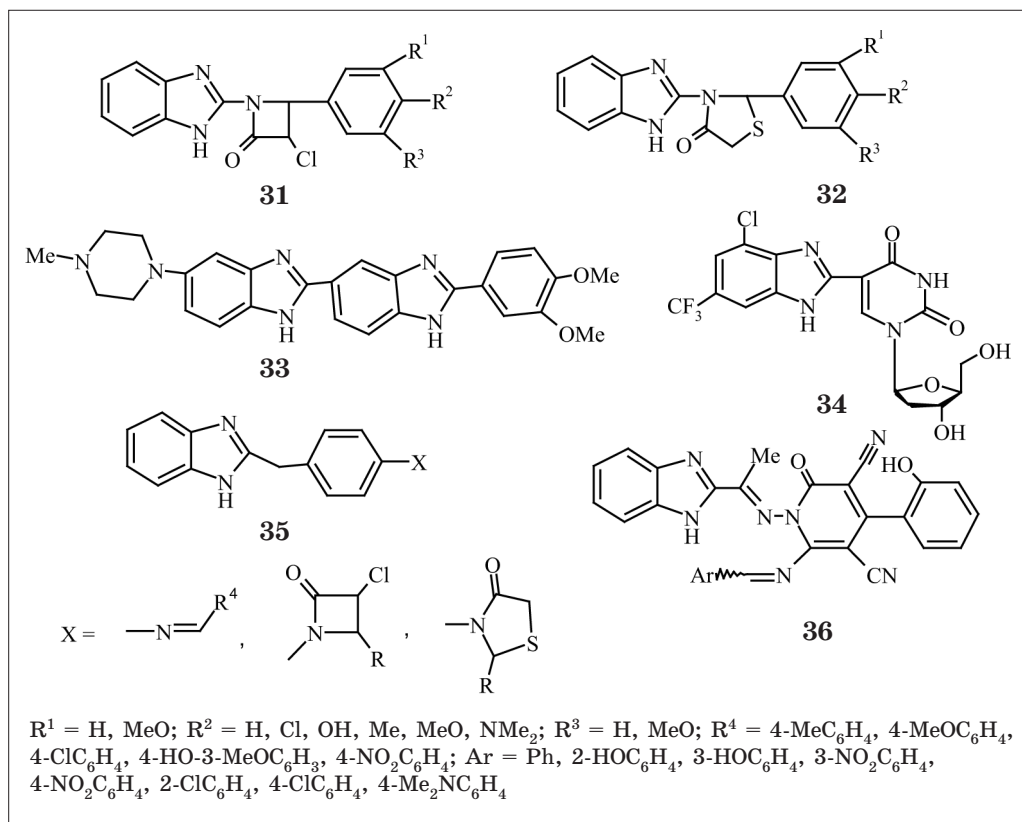
них 4-хлор-6-трифторметилвмісних бензімідазолів, з яких найактивнішою виявилася сполука 34 [48]. Речовина інгібує ріст і розмноження стафілококів, у тому числі і метицилін-стійких штамів, ентерококів, кишкової та синьогнійної паличок. МІК відносно *S. aureus* (ATCC 13709 і ATCC 25923), *MRSA*, *E. faecalis* (ATCC 29212), *E. faecium* (Van A), *S. pneumoniae* (ATCC 49619), *H. influenzae* (ATCC 31517), *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) знаходиться в діапазоні концентрацій 1–64 мкг/мл. Інгібуюча дія сполуки 35 відносно еталонних тест-штамів бактерій *S. aureus* ATCC 9144, *S. epidermidis* ATCC 155, *K. pneumoniae* ATCC 29665, *E. coli* ATCC 25922 відповідає активності ципрофлоксацину [49].

Бензімідазоли 36 проявили слабку антимікробну активність проти *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* та *P. aeruginosa*, МІК 100–250 мкг/мл [50].

N-Заміщені та N',N''-дизаміщені бензімідазоли можна класифікувати як основи [51–55] і четвертинні солі [56–60].

Показано, що бензімідазол і його сульфонаміди (37), (38) пригнічують ріст та розмноження золотистого стафілокока, у тому числі – *MRSA* (МІК 0,19–1,56 мкг/мл) [51, 52]. Була знайдена висока нелінійна кореляція між



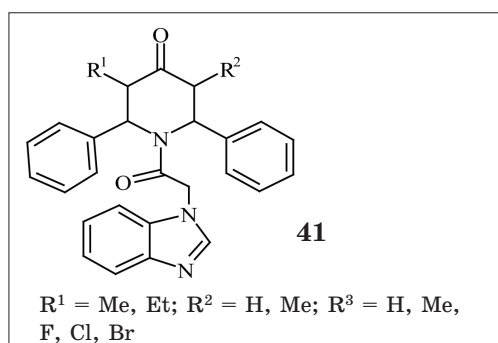


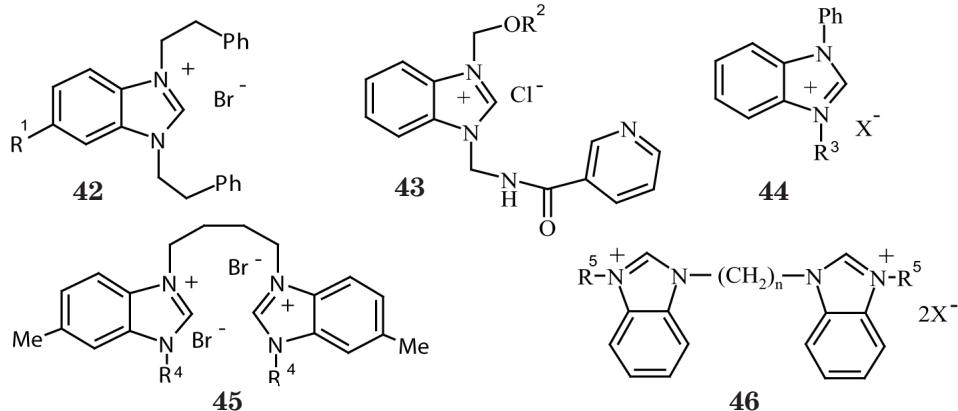
ліпофільністю (Log P) і антистафілоковою активністю сполук ($rk = 0,90 \pm 0,01$ для $P < 0,5$) [51].

Сполуки **39** пригнічують розвиток і розмноження *S. aureus*, *MRSA* і *E. coli* у діапазоні концентрацій 3,12–50,00 мкг/мл, що наближається до активності ампіциліну (МІК 0,78–50,00 мкг/мл) [53].

Заміна імідазольного фрагмента на бензімідазольний у структурах міконазольного типу (**40**) супроводжується значною антибактеріальною активністю щодо *S. aureus* та *MRSA* (МІК 3,12–25,00 мкг/мл) [54].

Сполуки **41** показали незначну активність на штаммах *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. typhi* [55].





$R^1 = \text{Me}, \text{NO}_2$; $R^2 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}, n\text{-C}_9\text{H}_{19}, n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$; $R^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}$;
 $R^4 = 4\text{-хлорбензил}$; $R^5 = \text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2, \text{Ph-CH} = \text{CH-CH}_2$; $X = \text{Cl}, \text{Br}$; $n = 2\text{-}4$

Бензімідазолієві солі (**42**) характеризуються слабко вираженими інгібуючими властивостями щодо грампозитивних бактерій *E. faecalis* і *S. aureus* (МІК 12,5–100,0 мкг/мл) [56].

Сполуки **43** малоактивні проти *Moraxella catarrhalis* і *B. subtilis* (МІК 70–300 мкг/мл) [57].

Антибактеріальна активність галогенідів бензімідазолію (**44**), (**45**) виражена незначною мірою, МІК для *E. faecalis* і *S. aureus* у межах 50–400 мкг/мл [58, 59].

Солі **46**, які містять у положенні 3 бензімідазольного кільця замісник з подвійним зв'язком, проявляють активність проти широкого спектра бактерій: *S. aureus* COWAN I, *B. megaterium* DSM, *K. pneumoniae* FMCS і *E. coli*

ATCC 25922 (діаметр затримки розвитку 8–33 мм) [60].

Таким чином, проведений аналіз антимікробної активності 2-арил-, алкіл-, гетарил-, N'-заміщених і N',N''-дизаміщених бензімідазолів свідчить, що ці сполуки виявляють широкий спектр антимікробної активності, пригнічують ріст та розмноження грампозитивних та грамнегативних (спороутворюючих та неспороутворюючих) бактерій. До дії похідних бензімідазолів виявляють чутливість стійкі до дії антимікробних засобів мікроорганізми, зокрема, *MRSA*, *MRSE*, *VRE* та ін. За ступенем антибактеріального ефекту четвертинні бензімідазолієві солі поступаються бензімідазолам.

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Ч. 2 / М. Д. Машковский – 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 helminths / Canete R., Escobedo A. A., Almirall 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., Bhrgu 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 Journ. Biochem. Pharm. Res. – 2011. – V. 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. Journ. 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. Journ. 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. Amidino benzimidazole inhibitors of bacterial two-component systems / Weidner-Wells M. A., Ohemeng K. A., Nguyen V. N. [at al] // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2001.– V. 11, № 12.– P.1545–1548.
19. Kang Z. The synthesis of dicationic extended bis-benzimidazoles / Kang Z., Dykstra C. C., Boykin D. W. // Molecules.– 2004.– V. 9, № 3.– P. 158–163.
20. Synthesis and *in vitro* activity of dicationic bis- benzimidazoles as a new class of anti-MRSA and anti-VRE agents / [Hu L., Kully M. L., Boykin D. W., Abood N] // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2009.– V. 19, № 5.– P. 1292–1295.
21. Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-MRSA and anti-VRE agents / [Hu L., Kully M. L., Boykin D. W., Abood N.] // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2009.– V. 19, № 13.– P. 3374–3377.
22. Synthesis and structure–activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives / [Yildiz-Oren I., Yalcin I., Aki-Sener E, Ucarturk N.] // Europ. J. Med. Chem.– 2004.– V. 39.– P. 291–298.
23. Evaluation of antimicrobial activity of 2- [(2-nitro-1-phenylalkyl)thiomethyl]benzimidazole derivatives [Utku S., Gokce M., Ozcelik B., Bercin E.] // Turk J. Pharm. Sci.– 2008.– V. 5, № 2.– P.107–116.
24. Shet L. S. Synthesis and antimicrobial activity of alkyl thioaryl substituted benzimidazole derivatives / Shet L. S., Shelar A. R // Int. J. Chem. Sci.– 2009.– V. 7, № 4.– P. 2265–2272.
25. Synthesis of omeprazole analogues and evaluation of these as potential inhibitors of the multidrug efflux pump NorA of *Staphylococcus aureus* / Vidaillac C., Guillon J., Arpin C. [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother.– 2007.– V. 51, № 3.– P. 831–831.
26. Khalil A. M. Synthesis and study of some new 1,3-isoindole-dione derivatives as potential antibacterial agents / Khalil A. M., Berghot M. A., Gouda M. A. // Europ. Journ. Med. Chem.– 2010.– V. 45, № 4.– P. 1552–1559.
27. Microwave assisted synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of benzimidazole chalcones / Bijo M., Unnikrishnan G., Shafeer V. P. [et al.] // Pharm. Chem.– 2011.– V. 3, № 6.– P. 627–631.
28. Synthesis of novel benzofuran and related benzimidazole derivatives for evaluation of *in vitro* anti-HIV-1, anticancer and antimicrobial activities [Rida S. M., El-Hawash S. A. M., Fahmy H. T., Hazzaa A. A.] // Arch. Pharm. Res.– 2006.– V. 29.– P. 826–833.
29. Reddy S. H. Synthesis, *in-vitro* microbial and cytotoxic studies of new benzimidazole derivatives / Reddy S. H., Kallappa M. H., Rangappa K. S // Arch. Pharm.– 2009.– V. 342, № 7.– P. 412–419.
30. Microwave Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Pyrazole Derivatives of Benzimidazoles [Kalirajan R., Rathore L., Jubie S. [et al] // Indian Journ. Pharm. Educ. Res.– 2010.– V. 44, № 4.– P. 358–362.
31. One-step syntheses of nitrofuranyl benzimidazoles that are active against multidrug-resistant bacteria / Moraski G. C., Thanassi J. A., Podos S. D. [et al.] // Journ. Antibiotics.– 2011.– V. 64.– P. 667–671.
32. Antibacterial and Antifungal Activity of a Benzimidazole Derivative of Ibuprofen [Smith A. A., Brahim K. S., Parimalakrishnan S., Muthu A. K.] // Quart. Journ. Appl. Chem.– 2008.– V. 1, № 4.– P. 7–12.
33. Kus C. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2- [4- (substitutedpiperazin-/piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-1H-benzimidazole derivatives / Kus C., Sozudonmez F., Altanlar N // Arch. Pharm.– 2009.– V. 342, № 1.– P. 54–60.
34. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety / Ozkay Y., Tunali Y., Karaca H., Isikdag I. // Eur. Journ. Med. Chem.– 2010.– V. 45, № 8.– P. 3293–3298.
35. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some New 2-Phenyl benzimidazoles Derivatives and their Schiff's Bases / Chhonker Y. S., Veenu B., Hasim S. R. [et al.] // E-Journ. Chem.– 2009.– V. 6, № 1.– P. 342–346.
36. Bavisca B. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Benzimidazolyl Chalcones / Bavisca B. A., Shiradkar M. R., Deocate U. A. // E-Journ. Chem.– 2009.– V. 6, № 1.– P. 196–200.
37. Microwave Assisted Synthesis of Flouro Chloro Benzimidazole Substituted Thiazolidinone Derivatives for Antimicrobial Activities / Patil S., Hipparagi S. M, Dudekula M. [et al.] // Int. Journ. Res. Pharm. Sci.– 2011.– V. 1, № 2.– P. 77–90.
38. Synthesis, haracterization and biological activity of some novel benzimidazole derivatives / [Jafar A. A., Vijayakumar K. N., Venkatraman B. R., Venkatesh G.] // Orbital.– 2009.– V.1, № 4.– P. 306–309.
39. Synthesis, haracterization and antimicrobial activity of some 3-(2-(1H-benzimidazol-2-yl)phenyl)-2-arylthiazolidin-4-ones [Desai N. C., Bhatt N., Kumar M., Makwana A.] // Indian Journ. Chem.– 2011.– V. 50 B.– P. 941–945.
40. Chhajed S. S. Synthesis, biological screening and molecular modeling studies of novel 3-chloro-4-substituted-1-(2-(1H-benzimidazol-2-yl)phenyl)-azetidin-2-ones / Chhajed S. S., Upasani C. D. // Journ. Enzyme Inhib. Med. Chem.– 2012.– V. 27, № 4.– P. 504–508.
41. New Mono, Bis-2,2-arylidineamino phenyl)benzimidazoles: Synthesis and Antimicrobial Investigation / [Rohini R., Reddy P. M., Shanker K., Ravinder V.] // Acta Chim. Slov.– 2009.– V. 56.– P. 900– 907.

42. Sharma S. Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their *in vitro* antibacterial and antifungal activities / Sharma S., Gangal S., Rauf A // Eur. J. Med. Chem.– 2009.– V. 44, № 4.– P. 1751–1757.
43. Hosamani K. M. Microwave assisted, one-pot synthesis of 5-nitro-2-aryl substituted-1H-benzimidazole libraries: Screening *in vitro* for antimicrobial activity / Hosamani K. M. Seetharamareddy H. R / Enzyme Inhib. Med. Chem.– 2009.– V. 24, № 5.– P. 1095–1100.
44. Design, synthesis and antibacterial activity of novel actinonin derivatives containing benzimidazole heterocycles / Zhang D., Wang Z., Xu W. [et al.] // Europ. Journ. Med. Chem.– 2009.– V. 44, № 5.– P. 2202–2210.
45. Synthesis of novel tripodal-benzimidazole from 2,4,6-tris(p-formylphenoxy)-1,3,5-triazine: structural, electrochemical and antimicrobial studies / Coskun A. Koc Z. E., Bingol H., Saf A. O. [et al.] // J. Hazard. Mater.– 2010.– V. 183, № 1–3.– P. 251–255.
46. Synthesis and Biological Activity of 2-(Thiazolidin-4-One) Phenyl]-1h-Phenylbenzimidazoles and 2-[4-(Azetidin-2-One)-3-Chloro-4- Phenyl] -1h-Phenyl Benzimidazoles / Shanmugapandiyar P., Denshing K.S., Ilavarasan R. [et al.] // Int. Journ. Pharm. Sci. Drug Res.– 2010.– V. 2, № 2.– P. 115–119.
47. Old class but new dimethoxy analogue of benzimidazole: a bacterial topoisomerase I inhibitor / Bansal S., Tawar U., Singh M. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents.– 2010.– V. 35, № 2.– P. 186–190.
48. Efficient microwave-assisted synthesis, antibacterial activity and high fluorescence of 5 benzimidazolyl-2'-deoxyuridines / [Krim J., Grunewald C., Taourirte M., Engels J.W.] // Bioorg. Med. Chem.– 2012.– V. 20, № 1.– P. 480–486.
49. Synthesis of novel 2-substituted benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents / [Selvam P. T., Radhika P. P., Janagaraj S., Siva Kumar S.] // Res. Biotech.– 2011.– V. 2, № 3.– P. 50–57.
50. Desai N. A search of novel antimicrobial based on benzimidazole and 2-pyridone heterocycles / Desai N., Dodiya A., Shihory N // Med. Chem. Res.– 2011.– V. 8.– P. 1–8.
51. Белоусова З. П. Антибактериальная активность и физико-химические свойства бензазольных сульфокислот / Белоусова З. П., Селезнева Е. С. // Вестник СамГУ – Естественно-научная серия.– 2006.– V. 47, № 7.– С. 6–11.
52. Puskullu M. O. Synthesis and anti-staphylococcal activity of N-substituted-1H-benzimidazole-sulphonamides / Puskullu M. O., Yildiz S., Goker H. // Arch. Pharm.– 2010.– V. 343, № 1.– P. 31–39.
53. Synthesis and antimicrobial activity of some novel furyl and benzimidazole substituted benzyl ethers / Guven O. O., Erdogan T., Goker H., Yildiz S. // J. Heterocycl. Chem.– 2007.– V. 44, № 3.– P. 731–734.
54. Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers / Guven O. O., Erdogan T., Goker H., Yildiz S. // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2007.– V. 17.– № 8.– P. 2233–2236.
55. Synthesis, structural and antimicrobial studies of some 1- [2-(1H-benzimidazol-1-yl)acetyl]-2,6-di-arylpiperidin-4-ones / Aridoss G., Amirthaganesan S., Kim M. S. [et al.] // ARKIVOC.– 2008.– V. 15.– P. 133–158.
56. Synthesis of some benzimidazole derivatives and their antibacterial and antifungal activities / [Kucukbay H., Durmaz R., Guven M., Gunal S.] // Arzneim.– 2001.– V. 51, № 5.– P. 420–424.
57. Pernak J. Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium chlorides / Pernak J., Rogoza J., Mirska I. // Europ. J. Med. Chem.– 2001.– V. 36, № 4.– P. 313–320.
58. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds / Kucukbay H., Durmaz R., Orhan E., Gunal S. // Farmaco.– 2003.– V. 58, № 6.– P. 431–437.
59. Synthesis and antibacterial activities of new bis-benzimidazoles / Kucukbay H., Durmaz R., Okuyucu N. [et al.] // Arzneim.– 2004.– V. 54, № 1.– P. 64–68.
60. Synthesis and antimicrobial activities of some bridged bis-benzimidazole derivatives / Kucukbay H., Yilmaz U., Sireci N., Onganer A. N. // Turk. J. Chem. 2011.– V. 35.– P. 561–571.

V. Н. Брицун, Н. О. Врынчану

Структурные особенности и антибактериальная активность 2-арил-, алкил-, гетарил-, N-замещенных и N',N''-дизамещенных бензимидазолов

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по антибактериальным свойствам 2-арил-, алкил-, гетарил-, N-замещенных и N',N''-дизамещенных бензимидазолов.

Ключевые слова: бензимидазол, бактерии, антибактериальные средства

V. N. Britsun, N. A. Vrynchanu

Structure features and antibacterial activity of 2-aryl-, alkyl-, hetaryl-, N-substituted and N',N''-disubstituted benzimidazoles

The literature data about antibacterial properties of 2-aryl-, alkyl-, hetaryl-, N-substituted and N',N''-disubstituted benzimidazoles have been generalized and systematized in the review.

Key words: benzimidazoles, bacteria, antibacterial substances

Надійшла: 13.06.13 р.

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