

УДК 547.781 + 547.785.5 : 579.616 + 615.28

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ТИО-, 2-АМИНО-
ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И КОМПЛЕКСОВ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С ПЕРЕХОДНЫМИ
МЕТАЛЛАМИ**

Рисунков – 0, таблиц – 0

Майборода Елена Ивановна, к.х.н, доцент Киевского
национального университета пищевых технологий.

e-mail: mayboroda_L@rambler.ru

Брицун Василий Николаевич, д.х.н., старший научный сотрудник
отдела химии биологически активных веществ Института органической
химии НАН Украины

e-mail: Britsun167@rambler.ru

Область научных интересов авторов:

Синтез и исследование биологически активных соединений.

Автор для переписки: Брицун Василий Николаевич

e-mail: Britsun167@rambler.ru



УДК 547.781 + 547.785.5 : 579.616 + 615.28

***АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ТИО-, 2-АМИНО-
ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И КОМПЛЕКСОВ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С ПЕРЕХОДНЫМИ
МЕТАЛЛАМИ***

Рисунков – 0, таблиц – 0

Майборода Елена Ивановна, к.х.н, доцент национального университета пищевых технологий, г.Киев.

e-mail: mayboroda_L@rambler.ru

Брицун Василий Николаевич, д.х.н., старший научный сотрудник отдела химии биологически активных веществ Института органической химии НАН Украины

e-mail: Britsun167@rambler.ru

Область научных интересов авторов:

Синтез и исследование биологически активных соединений.

Автор для переписки: Брицун Василий Николаевич

e-mail: Britsun167@rambler.ru

Резюме

На сегодняшний день профилактика и лечение заболеваний, вызванных микроорганизмами, остается актуальной проблемой современной терапии. Поэтому поиск активных молекул, разработка на их основе новых, более действенных антимикробных препаратов является важной задачей современной фармацевтической химии.

Перспективными соединениями для решения указанных проблем являются производные бензимидазола. Они доступны, функционально-способны, устойчивы и имеют широкий спектр биологического действия (противовирусное, антигельминтное, антибактериальное, противоопухолевое, антидиабетическое).

Цель данной работы состоит в обобщении и систематизации информации о противомикробном действии 2-тио-, 2-аминозамещенных бензимидазолов и комплексов производных бензимидазола с переходными металлами.

Эти соединения, а также их комплексы с переходными металлами активны по отношению к болезнетворным штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Helicobacter pylori* и многим другим.

Ключевые слова: бензимидазол, бактериальные культуры, антибактериальные препараты.

Введение

Способность микроорганизмов приспосабливаться к действию антимикробных препаратов, используемых десятилетиями, является основной причиной снижения эффективности противомикробной химиотерапии. На сегодняшний день проблема профилактики и лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами, продолжает быть крайне актуальной. Поэтому поиск активных молекул, разработка на их основе

новых, более действенных антимикробных средств является важной задачей современной фармацевтической химии.

Перспективной структурой для конструирования молекул лекарств являются производные бензимидазола, которые могут быть получены по классической реакции Филлипса - Ладенбурга и в дальнейшем функционализированы.

Замещенные бензимидазолы применяются в медицинской практике для лечения заболеваний, обусловленных грибами, бактериями, простейшими и другими возбудителями [1]. У этих веществ обнаружено противовирусное [2-4], антигельминтное [5] и антибактериальное действие, в том числе - против штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и *Helicobacter pylori* [6-8]. Среди бензимидазолов найдены также антидиабетические и противоопухолевые препараты [9-16].

Столь широкий спектр биологического действия производных бензимидазола объясняется их высокой основностью, способностью координироваться с белковыми субстратами, структурным подобием с пуриновыми нуклеотидами.

За последние 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных синтезу и проверке *in vitro* биологических свойств новых производных бензимидазола. Однако, несмотря на действенность бензимидазолов по отношению к различным видам микроорганизмов и наличие большого количества работ по данной тематике, в литературе отсутствовали обзорные статьи в данном направлении.

Недавно в работах [17, 18] нами собран и систематизирован материал по противомикробной активности 1-, 1,2- и 1,3-дизамещенных бензимидазолов.

В продолжение в настоящем обзоре нами обобщена информация об антимикробном действии 2-тио-, 2-аминозамещенных бензимидазолов и комплексов производных бензимидазола с переходными металлами.

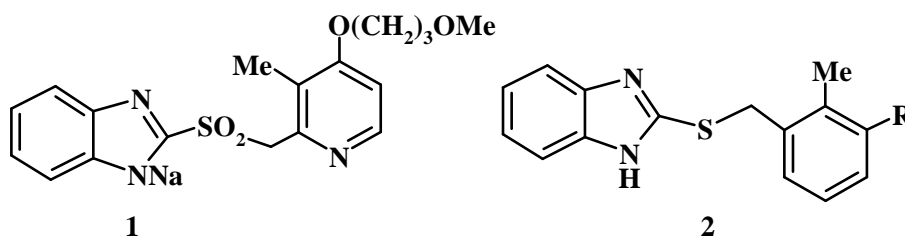
Структурирование материала осуществлено по строению тестированных соединений.

1. 2-Тиозамещенные бензимидазолы

2-Тиозамещенные бензимидазолы важны в первую очередь тем, что могут препятствовать росту микроба *Helicobacter pylori* – возбудителя таких распространенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, как язвы, гастриты та дуодениты [6, 7, 19]. Так, выраженная активность по отношению к *Helicobacter pylori* зарегистрирована у натриевой соли рабепразола **1** (МИК составляет 0,25 мкг/мл) [20].

Синтез и антибактериальные свойства этих соединений, а также вероятные механизмы их действия приведены в работах [20-24]. Отмечалось синергическое действие соединений **1** с амоксицилином, кларитромицином и метронидазолом [20].

Активность против *Helicobacter pylori* найдена и у соединений строения **2**, которые угнетают развитие *Helicobacter pylori*, включая штаммы, устойчивые к метронидазолу, кларитромицину (МИК₉₀ 0,25-16 мкг/мл) [21]. Однако производные бензимидазола **2** ингибируют жизнедеятельность условно-патогенных микроорганизмов (например *Streptococcus aureus*) только при высоких концентрациях (МИК₉₀ > 64 мкг/мл).



R= CH₂CH₂OH, CH₂CH₂NH₂, CH₂COOH, CH₂CH₂OCONHPh, CH₂CH₂NHCONHPh, CH₂CH₂OCONH(C₆H₄OMe-3)

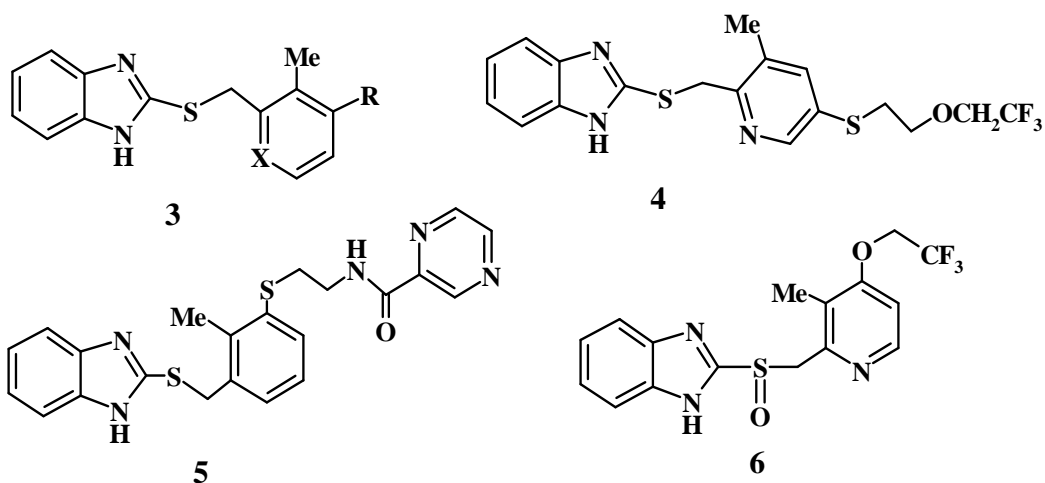
МИК производных бензимидазола **3** против *Helicobacter pylori* такая же, как для кларитромицина или метронидазола (0,5-4,0 и 2-4 мкг/мл, соответственно). В отличие от последних, соединения **3** характеризуются

активностью против узкого спектра микроорганизмов [22].

Ингибирующее действие бензимидазола Y-754 (4) по отношению к *Helicobacter pylori* в условиях *in vitro* и *in vivo* составляет 0,025 мкг/мл, и близко к МИК амоксицилина и кларитромицина [23]. Другие аэробные и анаэробные бактерии не чувствительны к действию Y-754.

Соединение 5, которое структурно подобно молекулам 3 и 4, активно по отношению к *Helicobacter pylori* (МИК 1-2 мкг/мл) [24].

Лансопризол 6 предлагается как средство для антибактериальной терапии полости рта и предупреждения кариеса [25]. Отмечается, что *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia* чувствительнее к действию бензимидазолов, чем *Streptococcus mutans*.



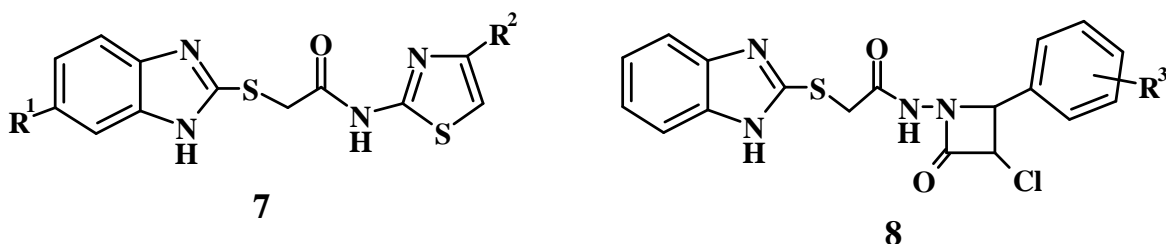
R = S(CH₂CH₂O)₃Me, S(CH₂CH₂O)₅Me, SCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O, 2-(1',2',4'-триазол-1'-ил)этилтио, (5'-нитроимидазол-1'-ил)этилтио; X = CH, N

Антимикробная активность новых производных 1*H*-бензимидазол-2-тиона по отношению к условно-патогенной микрофлоре исследовалась в работах [26-36]. Особое внимание в ряду этих соединений уделялось амидам (бензимидазол-2'-ил)тиоуксусной кислоты 7-11 [26-29], что связано как с их синтетической доступностью, так и с высокой активностью.

Амиды (бензимидазол-2'-ил)тиоуксусной кислоты 7 проявили ингибирующие свойства против штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus* и *Micrococcus*

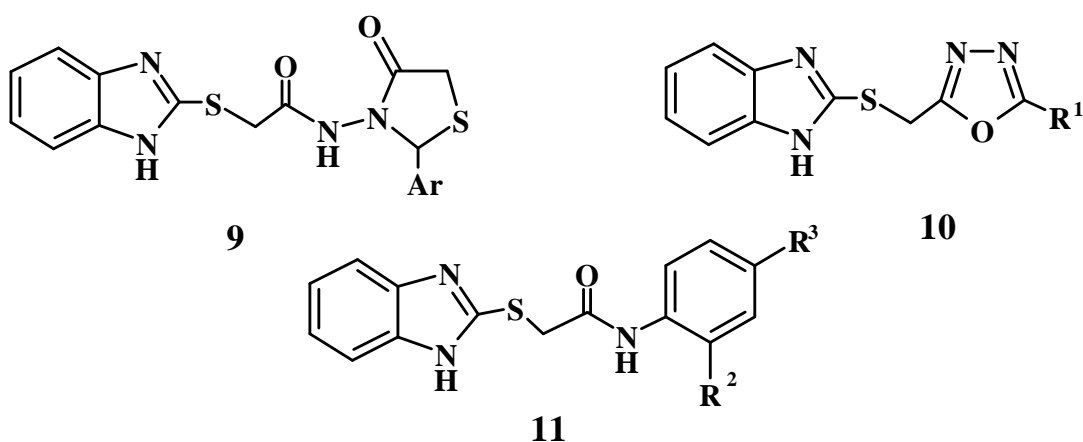
luteus. МИК по отношению к эталонным штаммам *Micrococcus luteus* NRRL B-4375, *Bacillus cereus* NRRL B-3711, *Proteus vulgaris* NRRL B-123, *Salmonella typhimurium* NRRL B-4420, *Staphylococcus aureus* NRRL B-767, *Escherichia coli* NRRL B-3704 составляет 15,0-125 мкг/мл [26].

Действие амидов **8** изучалось против эталонных спорообразующих и неспорообразующих бактерий: *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 6538) [27].



$R^1 = \text{H, Cl}; R^2 = \text{COOEt, CH}_2\text{COOEt}; R^3 = 2\text{-HO, 3-HO, 4-HO, 2-MeO, 4-MeO, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-NO}_2, 3,4,5\text{-(MeO)}_3$

В работах [28, 29] был проведен скрининг противомикробного действия амидов **9-11** по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*. МИК, в зависимости от типа микроорганизмов, составляет 1-8 мкг/мл (у ципрофлоксацина 0,19-0,78 мкг/мл).

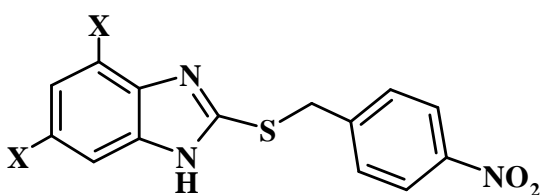


$\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^1 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-HO C}_6\text{H}_4, 4\text{-HO C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-(HO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-пиридил}; R^2 = \text{H, Me, Cl, NO}_2; R^3 = \text{OH, NH}_2, \text{COCF}_3$

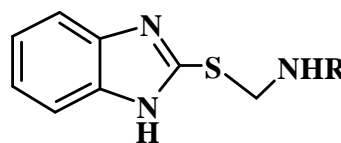
Грамотрицательные (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Bordetella bronchiseptica*) и грамположительные бактерии (*Enterococcus faecalis*) (соот-

ветственно, МИК 100-400 и 25-100 мкг/мл) малочувствительны к действию 4,6-дихлор- и 4, 6-дибромбензимидазолов **12** [30].

Дигидрофолиатредуктаза (DHFR) является важной мишенью для антибактериальных средств класса антиметаболитов. С целью поиска таких веществ был осуществлен скрининг производных бензимидазола **13**. Однако в концентрациях 50-200 мкг/мл они не проявили антимикробных свойств [31].



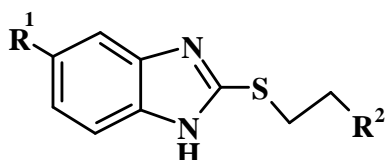
12



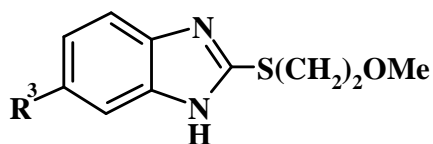
13

X = Cl, Br; R = 4-HOC₆H₄NH, 4-NO₂C₆H₄NH, (пиримидин-2-ил)-амино, (N-фенил-N-ацетил)амино, 2,4-динитрофениламино, (2-пиридинил)карбамоил

(Бензимидазол-2'-ил)тиоэтаны **14** и **15** слабо угнетают (МИК 50-400 мкг/мл) рост аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спорообразующих и неспорообразующих бактерий *Staphylococcus aureus*, *Myotis flavus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus stenothersophilus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeroginosa*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. citreus*. Ингибирующие свойства соединений существенно уступали действию референтных препаратов – метронидазола, эритромицина и стрептомицина [32, 33].



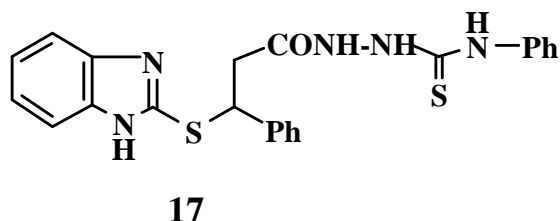
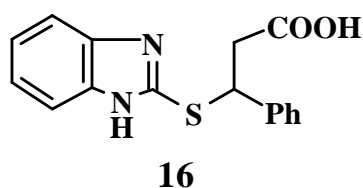
14



15

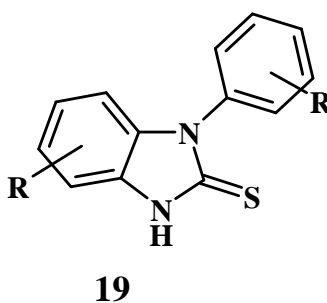
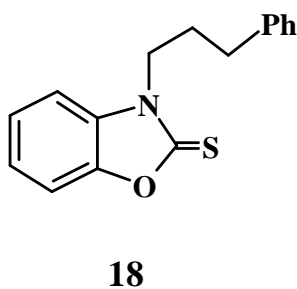
R¹ = H, Me, Cl, COOH; R² = NMe₂, NEt₂;
R³ = MeO, EtMeCH, Br, Me, NO₂, 1-метил-1-циклопропил

(Бензимидазол-2'-ил)этанкарбоновая кислота **16** и ее тиосемикарбазид **17** угнетают жизнедеятельность бактерий *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (АТСС 27853), *Escherichia coli* (АТСС 25922) (МИК ≥ 20 мкг/мл, МИК цефтазида и цефоперазона 4-8 мкг/мл) [34].



Гиалуронидаза является важным ферментом межклеточного пространства бактерий [35]. В качестве ингибитора фермента был предложен 3-(фенилпропионил)бензоксазол-2-тион **18** (МИК 6,4 мг/мл при pH 7,4 и 4,0 мг/мл при pH 5,0).

Соединения **19** в дозе 10 мкг/диск не проявили существенных противомикробных свойств по отношению к *Escherichia coli*, *Bacillus pumilis*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* (диаметр зоны ингибирования 11-13 мм, для гентамицина 15-19 мм) [36].



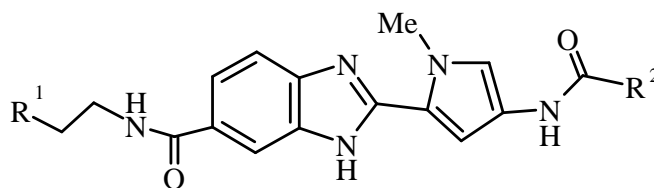
R = H, 3-Me, 4-Me, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-MeO, 2-Br 4-Cl, COOH

2. 2-Аминобензимидазолы

2-Аминозамещенные бензимидазолы перспективны против микроорганизмов, резистентных к действию других антимикробных препаратов.

Так, производные 2-аминобензимидазола **20** оказались активными как по отношению к грамположительным метицилин-, ванкомицинрезистент-

ным бактериям (*MRSA*, *VRE*), так и к грамотрицательным (*Escherichia coli*) микроорганизмам (МИК 0,25-4 мкг/мл) [37].

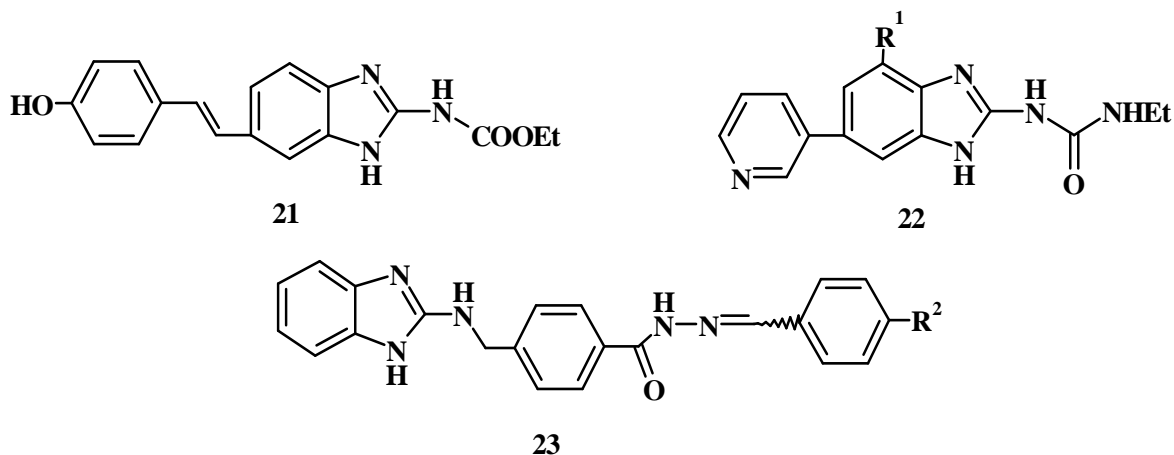


20

R^1 = 4-морфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-пиперидинил; R^2 = 3-хлор-2-тиенил, 3-хлорбензо[*b*]тиофен-2-ил, 2,4- $F_2C_6H_3$, 4-Cl-2- FC_6H_3 , изохинолин-3-ил

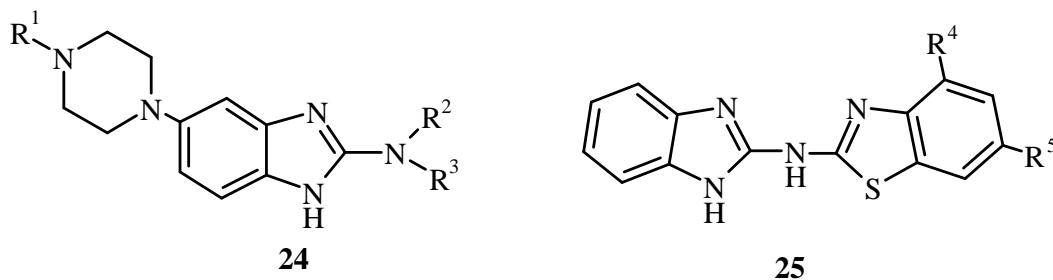
Бактериальные гираза и топоизомераза IV являются известными биологическими мишенями для фторхинолонов. В работе [38] замещенные (бензимидазол-2'-ил)-2-карбоматы **21** и (бензимидазол-2'-ил)-2-мочевины **22** идентифицированы как микромолярные GyrB-ингибиторы. При опытах *in vitro* и *in vivo* соединения **21** и **22** продемонстрировали высокую антимикробную эффективность по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (МИК 0,016-16 мкг/мл).

Бензимидазолы **23** при тестировании на штаммах *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella thyphimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* проявили слабо выраженное антимикробное действие (МИК 50-200 мкг/мл) [39].



R = H, 3-фторопиридин-2-ил;
 R^1 = H, Me, Cl, F, Br, OMe, OEt, NMe₂, NEt₂, NO₂, CF₃, CN, COOH

Соединения **24** и **25** в высоких концентрациях (100-200 мкг/мл) способны угнетать рост и размножение *Proteus mirabilis* (MTCC-425), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC-424), *Bacillus subtilis* (MTCC-619), *Staphylococcus aureus* (MTCC-96), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Micrococcus luteus* [40, 41].



$R^1 = \text{H, Me}; R^2, R^3 = \text{Et, Pr, } n\text{-Bu, PhCH}_2, n\text{-циклогексил};$
 $R^4 = \text{H, Me}; R^5 = \text{H, F, Br}$

3. Комплексы производных бензимидазола с переходными металлами

Необходимо отметить, что использование комплексных соединений производных бензимидазола с переходными металлами как противомикробных средств малоперспективно вследствие токсичности ионов металлов, которые входят в их состав. Тем не менее, синтезу и исследованию биологических свойств этих соединений посвящены работы [42-61].

Комплексы общей формулы $[\text{Me(L)}]\text{NO}_3$, $[\text{Me(L)}_2](\text{NO}_3)_2$, синтезированы реакцией 2-(2'-гидрокси-5'- R^2 -фенил)-6- R^1 -1H-бензимидазолов (LH) **26** с $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, AgNO_3 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, AgNO_3 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$. Они тестировались на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* и показали невысокую активность (МИК 5-50 мкг/мл) [42-45]. Все комплексы (кроме $[\text{Zn(L)}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$) и лиганды **26** ингибируют рост *Staphylococcus aureus*. Комплексы $[\text{AgLH}](\text{NO}_3)$ и $[\text{Cu(LH)}_2](\text{NO}_3)_2$ проявляют активность против

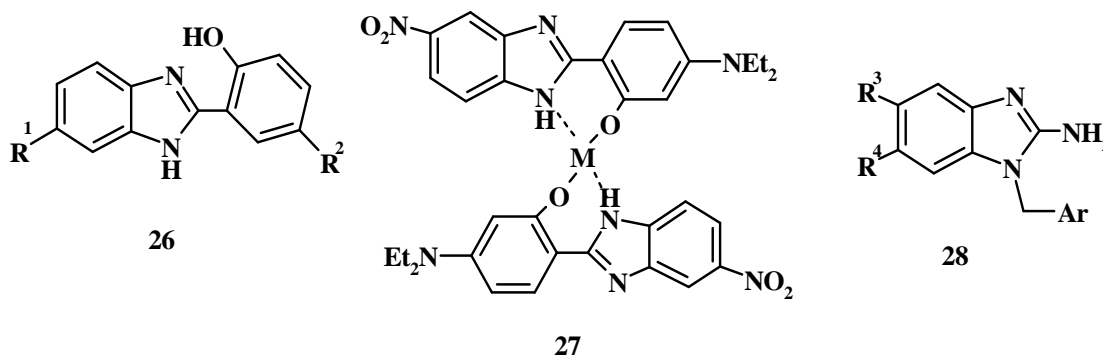
Staphylococcus epidermidis, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* [44], $[Zn(L)]ClO_4$ – против *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Bacillus subtilis* [45].

Установлено, что комплексы $[Fe(L)_2](NO_3) \cdot 3H_2O$ и $[Cu(L)_2] \cdot 2H_2O$ продемонстрировали более выраженную активность по отношению к *Staphylococcus epidermidis*, чем ципрофлоксацин [45].

Комплексы **27** 5-(диэтиламино)-2-(5'-нитро-1H-бензимидазол-2'-ил)фенола с Co (II), Cu (II), Ni (II) и Fe (II) малоактивны по отношению к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* (МИК 60-180 мкг/мл) [46]. Отмечалось, что ингибирование жизнедеятельности микробов комплексами в 1,5-2 раза выше, чем бензимидазолами-лигандами.

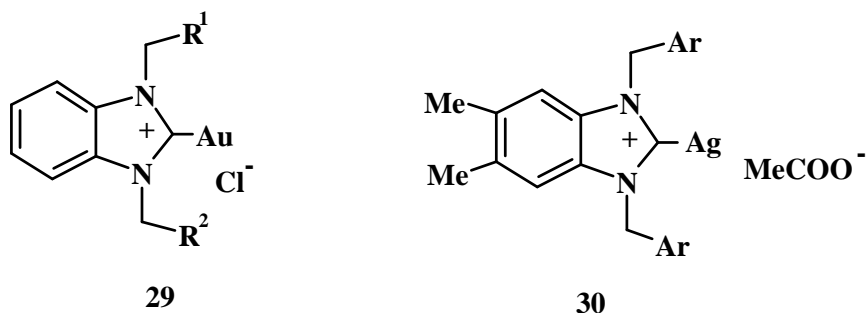
Комплексы 2-аминобензимидазола (LH) общей формулы $M(LH)_n(NO_3)_y \cdot xH_2O$ ($M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ag(II); n=1,2; y=1,2; x=0,1,2,6$) продемонстрировали умеренные антибактериальные свойства на *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Saccharomyces cerevisiae* [47].

Комплексы хлорида кобальта (II) [48], меди (II) [49, 50], цинка (II) [51] с 2-амино-1-R-бензимидазолами **28**, антимикробное действие которых исследовалось против *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* в концентрациях 100 мкг/мл, были более действенны против грамположительных микроорганизмов. Активность комплексов выше, чем у лигандов.



$R^1 = H, Me, Cl, NO_2; R^2 = H, Br, Me, MeO, NO_2; M = Co^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Fe^{2+}$
 $R^3 = H, Me; R^4 = H, Me; Ar = Ph, 3-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 3-FC_6H_4$

Антибактериальная активность комплексов карбенов с Au^+ (**29**) и Ag^+ (**30**) проверялась на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* [52, 53] (схема 13). Экспериментально установлено, что активность бензимидазолов **29** (МИК 12,5 мкг/мл) существенно меньше действенности ампицилина (МИК 1,56-3,12 мкг/мл). Высокая активность по отношению к указанным микроорганизмам обнаружена только у соединения **30** [53]. Активность, вероятно, обусловлена ионами Ag^+ , что образуются при диссоциации комплексов **30** в исследуемых средах.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 2,3,4,5,6\text{-гексаметилфенил}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4$

Найдены ингибирующие свойства и у комплексов 2-(фениламино-метил)-1H-бензимидазола **31** (LH) с Pd(II) и Pt(II), которые имеют формулу $[\text{M}(\text{LH})\text{Cl}_2] \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Pd}, z = 0; \text{M} = \text{Pt}, z = 1$) и $[\text{Pd}(\text{LH})_2]\text{X}_2 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3, \text{SCN}; z = 0,1$). Эти соединения угнетают развитие и размножение *Staphylococcus aureus* в значительных концентрациях 50-60 мкг/мл [54].

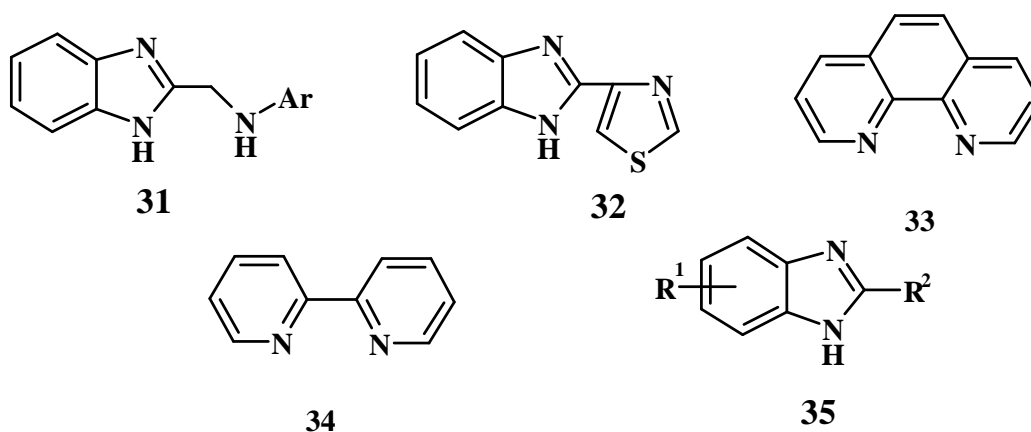
Комплексы 2-(4'-нитрофениламинометил)-1H-бензимидазола **31** с Pd(II) и Pt(II) тестировались против широкого спектра бактерий: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* [55]. Установлено, что к палладиевому комплексу более чувствительны *Escherichia coli* и *Neisseria gonorrhoeae*. Ингибирующее действие комплексов обусловлено влиянием на процессы синтеза компонента клеточной стенки - пептидогликана.

В работе [56] сообщалось о синтезе двух новых комплексов: $[\text{Cu}(\text{TBZH})(\text{ВіруН})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cu}(\text{TBZ})(\text{PhenН})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (TBZH = тиабендазол **32**, PhenН = 1,10-фенантролин **33**, ВіруН = 2,2'-бипиридин **34**).

Эти комплексы, лиганды и хлорид меди(II) тестировались на наличие у них антимикробных свойств. Показано, что эти комплексы являются активными ингибиторами роста и размножения грамположительных спорообразующих, неспорообразующих бактерий и грамотрицательных микроорганизмов: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.* и *Escherichia coli*.

Токсичность ИС₅₀, рассчитанная методами CAL-27 и SK-MEL-31, составляет, для нитрата тиабендазола и комплекса [Cu(TBZH)₂Cl]Cl·H₂O·EtOH, соответственно, 453-677 и 47-55 мкмоль [57]. Это свидетельствует о том, что комплексы солей тяжелых металлов с органическими лигандами на порядок токсичнее лиганда.

Невысокое антимикробное действие зарегистрировано у комплексов Pt(II) с производными бензимидазола **35**: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) чувствительны к их действию в диапазоне концентраций 10-40 мкг/мл. Кроме этого, у комплексов обнаружены мутагенные свойства [58].



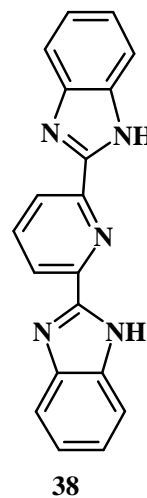
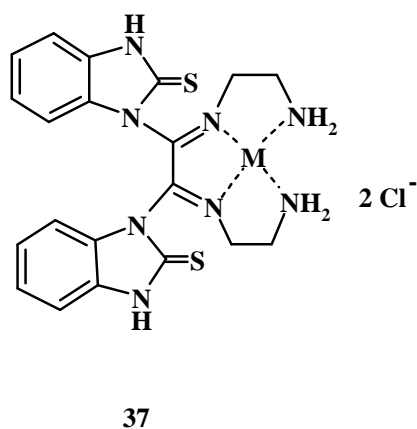
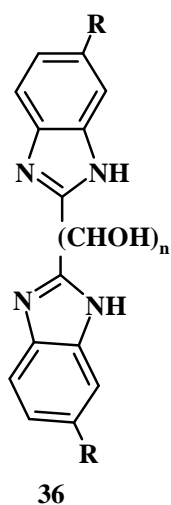
Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄ ; R¹= H, Me; R² = Ph, CH₂SH, 2-пиридил

Комплексы замещенных бензимидазолов **36** (LH) с хлоридами Zn(II), Cd(II) и Hg(II) тестировались на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* и *Proteus mirabilis* [59]. Установлено, что МИК, в зависимости от тест-объекта, составляет 0,65-98,0 мкг/мл. Ртутные комплексы показали высокую антимикробную активность по отношению ко всем микроорганизмам, тогда как ингибирующие свойства $Zn_2(L)Cl_4$ слабые. К действию $Cd(L)Cl_2$ чувствителен только эпидермальный стафилококк.

Сообщалось [60], что при концентрациях 0,065-0,136 мкг/мл комплексы никеля(II) **37** более активны против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, чем подобные по структуре комплексы меди(II) **37**.

2,6-Бис(бензимидазол-2-ил)пиридин (LH) **38** и его комплексы состава $[M(L)Cl_2]$ ($M = Zn, Cd, Hg$) и $[Fe(LH)_2](ClO_4)_2$ проявили слабое ингибирование роста и размножения как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [61].



$R = H, Me, Cl, NO_2$; $n = 2, 4$; $M = Cu(II), Ni(II)$

Выводы

Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что 2-тио- и 2-аминозамещенные бензимидазолы во многих случаях проявляют высокую антибактериальную активность.

К действию бензимидазолов чувствительны даже стойкие к другим антимикробным средствам микроорганизмы, например *MRSA* и *VRE*.

В целом производные бензимидазолов более действенны против грампозитивных микробов.

Наиболее перспективными для дальнейшего изучения антимикробной активности являются 2-(гетерилалкилтио)бензимидазолы **1-3** (МИК против *Helicobacter pylori* 0,025-1,0 мкг/мл), а также производные 2-(2'-пирролил)-аминобензимидазола **20** (для метицилин- и ванкомицинрезистентных бактерий (*MRSA*, *VRE*) МИК 0,25-4 мкг/мл), замещенные (бензимидазол-2'-ил)-2-карбаматы **21** и (бензимидазол-2'-ил)-2-мочевины **22** (для *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* МИК 0,016-16 мкг/мл).

Комплексы солей тяжелых металлов с органическими бензимидазол-содержащими лигандами проявляют слабое действие и высокую токсичность, что делает такие соединения непригодными для дальнейших поисков противомикробных средств.

Обобщенная нами информация после соответствующей обработки (использование первичных фильтров по молекулярной массе, растворимости, коэффициента распределения вода/октанол, молекулярного докинга, исследования фармакокинетики) может быть использована для целенаправленного поиска активных соединений с целью разработки на их основе новых высокоэффективных антимикробных средств.

Литература

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. Ч.2.*, М.: Медицина, 1998. - 574 с.
2. Reddy B.S., Sharma S.K., Lown J.W. // *Curr. Med. Chem.* – 2001. – Vol.8(5). – P.475–508.
3. De Clercq E., Naesens L. // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol.37, № 1. – P.82–86.
4. Trofe J., Pote L., Wade E. // *Ann. Pharmacother.* – 2008. - Vol.42(10). – P.1447-1457.
5. Canete R., Escobedo A.A. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol.103(5). – P.437- 442.
6. Muri E.M., Williamson J.S. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2004. – Vol.4, № 2. – P.201-206.
7. Sharara A.I. // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2005. - Vol. 3, №6. – P.863-870.
8. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И. // *Журнал орг. та фарм. хімії.* – 2011. - Т.9, Вип.3, № 35. - С.3-14.
9. Boiani M., Gonzalez M. // *Mini Rev. in Med. Chem.* - 2005. – Vol.5, №4. - P.409-424.
10. Bhattacharya S., Chaudhuri P. // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol.15(18). – P.1762-1777.
11. Pathak D., Siddiqui N., Bhrigu B. // *Pharm. Lett.* – 2010. – Vol.2(2). – P.27-34.
12. Khokra S.L., Choudhary D. // *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* – 2011.– Vol.1(3). – P. 476-486.
13. Dawood K.M., Elwan N.M., Abdel-Wahab B.F. // *ARKIVOC.* – 2011. – P. 111-195
14. Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S.F. // *Int. J. Res. Pharm. Chem.* - 2011. – Vol.1, №3. – 565-574.
15. Santosh P.C., Pandeya S.N., Pathak A.K. // *Int. J. Res. Ayur. Pharm.* – 2011. – Vol.2, №6. – P.1726-1737.

16. *Narasimhan B., Sharma D. // Med. Chem. Res. – 2012. - Vol.21(3). – P.269-283.*
17. *Брицун В.М., Вринчану Н.О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. - №2(33). - С.3-12.*
18. *Брицун В.М., Вринчану Н.О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. - №3(34). - С.3-11.*
19. *[http://ru.wikipedia.org/wiki/Helicobacter pylori](http://ru.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori) (дата обращения 5.09.2013)*
20. *Kawakami Y., Akahane T., Yamaguchi M. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2000. – Vol.44, №2. – P.458-461.*
21. *Carcanague D., Shue Y.K., Wuonola M.A. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol.45, №19. – P.4300-4209.*
22. *Kuhler T.C., Swanson M., Christenson B. // J. Med. Chem. – 2002. - Vol.45, № 19. – P.4282-4299.*
23. *Iwao E., Yamamoto K., Yokoyama Y. // J. Infect. Chemother. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P.90-96.*
24. *Mills S.D., Yang W., MacCormack K. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol.48, № 7. – P.2524-2530.*
25. *Nguyen P.T., Baldeck J.D., Olsson J. // Oral. Microbiol. Immunol. – 2005. – Vol.20, №2. – P.93-100.*
26. *Kaplancikli Z.A., Turan-Zitouni G., Revial G. // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol.27, №11. - P.1081-1085.*
27. *Desai K.G., Desai K.R. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. - Vol. 14, № 24. - P. 8271-9.*
28. *Hosamani K.M., Shingalapur R.V. // Arch. Pharm. – 2011. – Vol.344, № 5. – P.311-319.*
29. *Goud V.M., Sreenivasulu N., Rao S. // Pharma Chem. - 2011. – Vol.3(1). – P.446-452.*
30. *Andrzejewska M., Yopez-Mulia L., Tapia A. // Eur. J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 21,- № 2-3. –P.323-329.*

31. Yaseen G., Sudhakar J. // *Int. J. Pharm. BioSci.* – 2010. – Vol.1, № 4. – P.281-286.
32. Kazimierczuk Z., Upcroft J.A., Upcroft P. // *Acta Biochim Pol.* – 2002. – Vol.49, № 1. – P.185-195.
33. Varaprasad D., Rao G.M., Rao S. // *Asian J. Chem.* – 2009. - Vol. 21, № 6. – P.4251-4257.
34. Брицун В.М., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. // *Журнал орг. та фарм. хімії.* – 2006. – Т.4. - Вип.4 , № 16. - С.60-62.
35. Braun S., Botzki A., Salmen S. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol.46, №9. – P.4419-4429.
36. Patil D.N., Chaturvedi S.C., Kale D.L. // *Continent. J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol.2. – P.44 – 48.
37. Burli R.W., McMinn D., Kaizerman J.A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol.14, № 5. – P.1253-1257.
38. Charifson P.S., Grillot A.L., Grossman T.H. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol.51, № 17.-P -5243-5263.
39. Ozkay Y., Tunali Y., Karaca H. // *Arch. Pharm. Res.* – 2011. – Vol.34(9). – P.1427-1435.
40. Rajak H., Thakur B.S., Parmar P. // *Pharm. Sinica.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P.93-98.
41. Chaudhary M., Pareek D., Pareek P.K. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. - Vol. 32, № 1. – P.131-136.
42. Ulkuseven B., Tavman A., Otuk G. // *Folia Microbiol.* – 2002. – Vol. 47(5). – P.481-487.
43. Tavman A. // *Turk. J. Chem.* – 2009. – V. 33. – P.321-331.
44. Tavman A., Ikiz S., Bagcigil A.F. // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* – 2010. – Vol.24, № 3. – P.391-400.
45. Tavman A., Boz I., Birteksoz A.S. // *J. Coord. Chem.* – 2010. – Vol.63(8). – P.1398- 1410.
46. Padalkar V.S., Patil V.S., Gupta V.D. // *International Scholarly Research*

Network. – 2011. - Article ID 738361,7.

47. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D., Vojinovic L.S. // *APTEFF*. - 2004. – Vol.35, № 1. – P.280-286.

48. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D., Cetkovic G.S. // *APTEFF*. - 2004. – Vol.35, № 1. – P.231-237.

49. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Markov S.L. // *CEJOEM*. – 2006. - Vol.12(1). – P.61-66.

50. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D // *Rev. Roum. Chim.* – 2010. – Vol.55, № 7. – P.363-367.

51. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D. // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2007. – V.72, № 5. – P.459– 466.

52. Ozdemir I., Temelli N., Gunal S. // *Molecules*. – 2010. - Vol. 15, № 4. – P.2203-2210.

53. Patil S., Deally A., Gleeson B., [et al.] // *Metallomics*. – 2011. – Vol.3, № 1. - P.74-88.

54. Abdel G. N.T, Mansour A.M. // *Spectrochim Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2011. - Vol. 81, №1. – P.529-43.

55. Ghani N.T.A., Mansour A.M. // *Inorganica Chimi. Acta.* – 2011. - Vol. 37, №31. – P.249–258.

56. Ren X., Chen J., Le X. // *Chin. J. Chem.* - 2011. – Vol.29, № 7. – P.1380-1388.

57. Devereux M., McCann M., Shea D. // *J. Inorg. Biochem.* – 2004. – Vol.98. – P.1023–1031

58. Gumus F., Pamuk I., Ozden T. // *J. Inorg. Biochem.* – 2003. – Vol.94(3). – P.255-262.

59. Tavman A., Birteksoz S., Otuk G. // *Folia Microbiologica*. – 2005. – Vol. 50, № 6. – P. 473- 478.

60. Arjmand F., Mohani B., Ahmad S. // *Eur. J. Med Chem.* – 2005. – Vol.40, № 11. – P.1103-1110.

61. Aghatabay N.M., Neshat A., Karabiyik T. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. –

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZIMIDAZOLES 2-THIO, 2-AMINODERIVATIVES AND COMPLEXES OF BENZIMIDAZOLES WITH TRANSITIONAL METALS

O.I.Mayboroda, V.N. Britsun

The Literature Data about Antibacterial Properties of Benzimidazole 2-Thio-, 2-Aminoderivatives and Benzimidazole Complexes have been Generalized and Systematized in the Review.