

# СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(1-АЦИЛ-3-ПИРЕРИДИНИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, К.Ю.Кроленко, О.В.Заремба, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

*Ключевые слова:* бензимидазол; пиперидин; противомикробные средства

Разработана простая и эффективная методика жидкофазного комбинаторного синтеза для получения структурных аналогов противомикробных средств, подобных по действию антибиотикам класса аминогликозидов – 2-(1-ацил-3-пиперидинил)-1Н-бензимидазолов путем ацилирования исходного 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола имидазолидами аренкарбоновых кислот. Исходный 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазол получали путем взаимодействия о-фенилендиамина с никековой кислотой, которое проводили при нагревании в среде полифосфорной кислоты. Использование полифосфорной кислоты в данном случае позволяет поддерживать высокую температуру реакционной среды и не использовать дополнительные растворители, так как оба компонента хорошо растворимы в ней. Структура полученных соединений подтверждена данными <sup>1</sup>H ЯМР и ИК-спектроскопии. В отличие от исходного 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола для продуктов ацилирования наблюдаются дополнительные сигналы в области резонанса ароматических протонов, которые соответствуют ароматическим протонам ацильных остатков. Сигнал NH протона имидазола, который не наблюдался для исходного амина из-за протонного обмена, становится четким и наблюдается в виде уширенного синглета при 12,14-12,30 м.д. В ИК-спектрах 2-(1-ацил-3-пиперидинил)-1Н-бензимидазолов присутствуют полосы валентных колебаний  $\nu$  N–H в диапазоне 3526-3417 см<sup>-1</sup>, также характерными являются полосы колебаний  $\nu$  C–H (3199-2766 см<sup>-1</sup>). Наблюдается интенсивная полоса поглощения  $\nu$  C=O при 1672-1601 см<sup>-1</sup>. Исследования противомикробной активности полученных соединений методом серийных разведений позволили установить, что наибольшими бактерицидными свойствами по отношению к *Staphylococcus aureus* обладают соединения, содержащие гидрофобные электронодонорные заместители (Me-, F-) в бензоильном фрагменте (МБ<sub>ц</sub>К = 37,5 мкг/мл), соединение с метокси-группой в мета-положении бензоильного остатка оказалось активным в отношении штамма *Escherichia coli*, однако угнетает рост данного микроорганизма при больших концентрациях (МБ<sub>ц</sub>К = 75 мкг/мл).

## **SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2-(1-ACYL-3-PIPERIDINYL)-1H-BENZIMIDZOLES DERIVATIVES**

**S.M.Kovalenko, S.V.Vlasov, K.Yu.Krolenko, O.V.Zaremba, V.P.Chernykh**

**Key words:** benzimidazole; piperidine; antimicrobial agents

An effective and simple method for liquid-phase combinatorial synthesis of structural analogues of compounds with the mechanism of action being similar to aminoglycoside antibiotics – 2-(1-acyl-3-piperidinyl)-1H-benzimidazoles based on acylation of the starting 2-(3-piperidinyl)-1H-benzimidazole with aromatic carboxylic acids imidazolides has been developed. The starting 2-(3-piperidinyl)-1H-benzimidazole has been obtained by interaction of o-phenylenediamine with nicotinic acid heating in the polyphosphoric acid medium. The application of polyphosphoric acid in this case allows keeping high temperature of the reaction medium without any other additional solvent because it well dissolves both of the components. The structure of the compounds obtained has been confirmed by <sup>1</sup>H NMR and IR-spectroscopic methods. Unlike the starting 2-(3-piperidinyl)-1H-benzimidazole the products of its acylation contain additional signals in the region of aromatic proton resonance, produced by aromatic protons of acyl radicals. The signal of imidazole NH, which is not observed for the starting amine because of proton exchange is clearly identified as the broad singlet at 12.14-12.30 ppm. IR-spectra of 2-(1-acyl-3-piperidinyl)-1H-benzimidazoles are characterized by the  $\nu$  N–H stretching bands in the region of 3526-3417 cm<sup>-1</sup>, and the bands of  $\nu$  C–H vibrations (3199-2766 cm<sup>-1</sup>). An intensive band of  $\nu$  C=O vibrations is observed at 1672-1601 cm<sup>-1</sup>. The study of the antimicrobial activity for the compounds obtained performed by the serial dilution method has proven that the most bactericidal properties against *Staphylococcus aureus* strains are shown by the compounds with hydrophobic electron-donating substituents (Me-, F-) in the benzoyl fragment (MBC = 37.5  $\mu$ g/ml); while the compound with the methoxy-group in meta-position of the benzoyl moiety has appeared to be active against the strain of *Escherichia coli*, however, it inhibits the growth of this microorganism at higher concentrations (MBC = 75  $\mu$ g/ml).

## **СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-(1-АЦИЛ-3-ПІПЕРИДИНИЛ)-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ**

**С.М.Коваленко, С.В.Власов, К.Ю.Кроленко, О.В.Заремба, В.П.Черних**

**Ключові слова:** бензімідазол; піперидин; антимікробні засоби

Розроблена проста та ефективна методика рідиннофазного комбіаторного синтезу для отримання структурних аналогів антимікробних засобів, подібних по дії до антибіотиків класу аміноглікозидів – 2-(1-ацил-3-пиперидинил)-1Н-бензімідазолів шляхом ацилювання вихідного 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензімідазолу імідазолидами аренкарбонових кислот. Вихідний 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензімідазол отримували шляхом взаємодії о-фенілендіаміну з нікековою кислотою, яку проводили при нагріванні у середовищі по-

ліфосфornoї кислоти. Використання поліфосфornoї кислоти у даному випадку дозволяє підтримувати високу температуру реакційного середовища та не використовувати додаткові розчинники, так як обидва компоненти добре розчинні в ній. Структура отриманих сполук підтверджена даними  $^1\text{H}$  ЯМР та ІЧ-спектроскопії. На відміну від вихідного 2-(3-піперидиніл)-1Н-бензімідазолу для продуктів ацилювання спостерігаються додаткові сигнали в області резонансу ароматичних протонів, які відповідають ароматичним протонам ацильних залишків. Сигнал NH протону імідазолу, який не спостерігався для вихідного аміну через протонний обмін, стає чітким та спостерігається у вигляді уширеного синглету при 12,14-12,30 м.ч. В ІЧ-спектрах 2-(1-ацил-3-піперидиніл)-1Н-бензімідазолів присутні смуги валентних коливань  $\nu$  N–H в діапазоні 3526-3417  $\text{см}^{-1}$ , також характерними є смуги коливань  $\nu$  C–H (3199-2766  $\text{см}^{-1}$ ). Спостерігається інтенсивна смуга поглинання  $\nu$  C=O при 1672-1601  $\text{см}^{-1}$ . Дослідження антимікробної активності отриманих сполук методом серійних розведень дозволили встановити, що найбільші бактерицидні властивості по відношенню до *Staphylococcus aureus* проявляють сполуки, що містять гідрофобні електронодонорні замісники (Me-, F-) в бензоільному фрагменті ( $\text{МБ}_{\text{цК}} = 37,5$  мкг/мл), сполука з метокси-групою в мета-положенні бензоільного залишку виявилась активною по відношенню до штаму *Escherichia coli*, проте пригнічує ріст даного мікроорганізму при більших концентраціях ( $\text{МБ}_{\text{цК}} = 75$  мкг/мл).

Известно, что производные 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазола проявляют антагонистическую активность по отношению к серотониновым 5-НТ<sub>2В</sub> рецепторам [1, 2], также им присуща и антидиабетическая активность [3]. Изучение 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-бензимидазол-4-карбоксамиды показало, что он может быть использован в лечении онкологических заболеваний [4]. Изучение подобных соединений, которые содержат фрагмент 2-метил-2-фенилпропионовой кислоты, показало, что они являются перспективными антигистаминными препаратами [5]. Похожие по структуре соединения пригодны для лечения аллергических заболеваний, включая сезонные и аллергические риниты и синуситы [6]. Кроме того, 1-замещенные-4-(бензотиазол-2-иламино)-пиперидины и родственные им гетероциклические соединения перспективны при профилактике аутоиммунных и иммунорегуляторных расстройств [7].

Интересные исследования были проведены с использованием ряда соединений производных 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазола, в результате чего было установлено, что подобно антибиотикам класса аминогликозидов, данные соединения могут связываться с А-сайтом 16S рибосомы бактерий, тормозя таким образом их развитие. Однако, в отличие от вышеупомянутой группы антибиотиков, эти вещества не являются нефро- и ототоксическими. Также в данной статье подробно описаны антибактериальные свойства производных 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазола, которые авторы изучали для *E. coli*, и вероятный механизм действия подобных соединений в зависимости от их строения, авторами было дока-

зано, что ацилирование вторичного атома азота пиперидинового цикла в 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазоле приводит к полной потере антибактериальных свойств, что по их мнению обусловлено тем, что замещение атома водорода препятствует образованию водородной связи NH-группы с отрицательно заряженным фосфатом в РНК [8]. В то же время ацильные производные 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола могут использоваться для терапии и профилактики таких симптомов, как боль и воспаление, связанных с брадикинином В1 [9], а ряд производных 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола был протестирован на наличие ингибирующей активности ренина, что перспективно при разработке новых антигипертензивных средств [10].

Как показал литературный поиск, N-ацильные 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола крайне мало изучены в качестве противомикробных средств. Таким образом, главной целью нашей работы была разработка препаративных методов синтеза 2-(3-пиперидил)-1Н-бензимидазола, которые содержат в структуре ацильные заместители при атоме азота в пиперидиновом цикле, в частности методик, пригодных для проведения реакций методом параллельного жидкофазного синтеза и определения их противомикробной активности.

## Результаты и их обсуждение

Первой стадией синтеза было взаимодействие о-фенилендиамина **1** с нипекотовой кислотой **2**, которое проводили при нагревании в среде полифосфornoї кислоты (схема 1). Использование полифосфornoї кислоты в данном случае позволяет поддерживать высокую температуру реак-

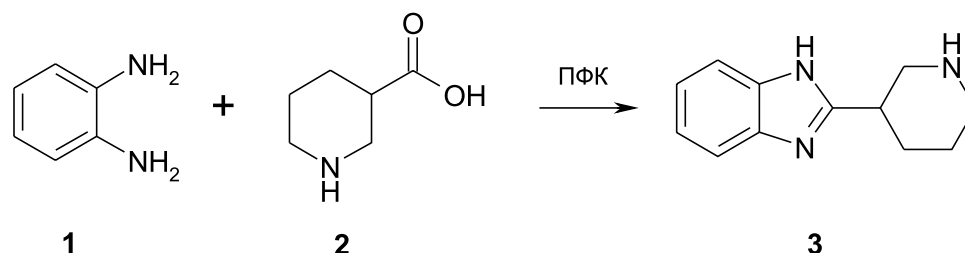


Схема 1

Таблица 1

## Физико-химические свойства 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов 4.1-4.15

Соединение	R	Брутто формула	М.м.	T <sub>пл.</sub> , °C	N% рассчит. найд.
4.1	Ph	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	305,38	226-228	$\frac{13,76}{13,79}$
4.2	2-Me-Ph	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	319,41	229-231	$\frac{13,16}{13,14}$
4.3	3-Me-Ph	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	319,41	169-171	$\frac{13,16}{13,40}$
4.4	4-Me Ph	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	319,41	174-176	$\frac{13,16}{13,32}$
4.5	2-FPh	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O	323,37	189-191	$\frac{12,99}{13,12}$
4.6	3-FPh	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O	323,37	126-128	$\frac{12,99}{13,27}$
4.7	4-FPh	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O	323,37	222-224	$\frac{12,99}{13,02}$
4.8	2-OMePh	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	335,41	195-197	$\frac{12,53}{12,81}$
4.9	3-OMePh	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	335,41	128-130	$\frac{12,53}{12,63}$
4.10	4-OMePh	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	335,41	167-169	$\frac{12,53}{12,74}$
4.11	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	311,43	241-243	$\frac{13,49}{13,52}$
4.12	3,4-diMePh	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	333,44	136-138	$\frac{12,60}{12,70}$
4.13	Bn	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	319,41	124-126	$\frac{13,16}{13,38}$
4.14	4-MeBn	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	333,44	151-153	$\frac{12,60}{12,71}$
4.15	2-furyl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	295,34	204-206	$\frac{14,23}{14,44}$

ционной среды и не использовать дополнительные растворители, т.к. оба компонента хорошо растворимы в ней. Это дает преимущества во времени прохождения реакции перед, например, проведением реакции с использованием соляной кислоты.

Наличие фрагмента вторичного амина в структуре полученного 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола **3** способствовало его дальнейшей модификации путем ацилирования.

В качестве ацилирующих агентов нами были выбраны имидазолиды карбоновых кислот, которые легко сгенерировать *in situ* реакцией карбоновых кислот с 1,1'-карбонилдиимидазолом. Далее к полученному раствору имидазолида добавляли производное бензимидазола **3** (схема 2).

В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР N-ацильных производных **4**, в отличие от исходного амина, наблюдаются дополнительные сигналы в области резонанса аро-

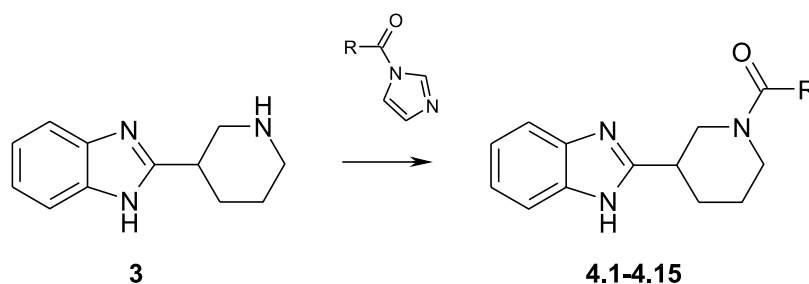


Схема 2

Таблица 2

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектров 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов **4.1-4.15**

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.		
	NH (1H, уш.с.)	ArH	AlkH
3	-	7,08 (2H, м., 5-H+6-H); 7,45 (2H, м., 5-H+6-H)	1,25-2,15 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,3-4,4 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.1	12,22	7,1-7,55 (8H, м., 4-H+5-H+6-H+7-H+2'-H+3'-H+4'-H+5'-H+6'-H)	1,5-2,3 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-5,0 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.2	12,25	7,0 (2H, с., 5-H+6-H); 7,22 (4H, с., 3'-H+4'-H+5'-H+6'-H); 7,6 (2H, д., 4-H+7-H)	1,02-1,95 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,7-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 2,2 (3H, д., CH <sub>3</sub> )
4.3	12,28	7,1-7,4 (6H, м., 5-H+6-H+2'-H+4'-H+5'-H+6'-H); 7,55 (2H, с., 4-H+7-H)	1,02-2 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 2 (3H, с., CH <sub>3</sub> )
4.4	12,3	7,05 (2H, с., 5-H+6-H); 7,25 (4H, кв., 2'-H+3'-H+5'-H+6'-H); 7,51 (2H, д., 4-H+7-H)	0,99-2 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 2,22 (3H, с., CH <sub>3</sub> )
4.5	12,25	7,0-7,55 (8H, м., 4-H+5-H+6-H+7-H+3'-H+4'-H+5'-H+6'-H)	1,5-2,3 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.6	12,25	7,08 (2H, с., 5-H+6-H); 7,21 (4H, с., 2'-H+4'-H+5'-H+6'-H); 7,55 (2H, с., 4-H+7-H)	1,5-2,3 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,75-5,0 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.7	12,29	7,08 (2H, с., 5-H+6-H); 7,22 (4H, т., 2'-H+3'-H+5'-H+6'-H); 7,5 (2H, т., 4-H+7-H)	1,45-2,28 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,85-4,87 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.8	12,13-12,4	6,85-7,55 (8H, м., 4-H+5-H+6-H+7-H+3'-H+4'-H+5'-H+6'-H)	1,32-2,3 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,62-3,65+4,3-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 3,88 (3H, д., CH <sub>3</sub> )
4.9	12,3	6,91 (2H, с., 5-H+6-H); 7,13 (2H, м., 4-H+7-H); 7,23-7,6 (4H, с., 2'-H+4'-H+5'-H+6'-H)	1,4-2,28 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,73-3,17+3,5-3,6+3,8-4,87 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 3,7 (3H, с., CH <sub>3</sub> )
4.10	12,29	6,9 (2H, д., 5-H+6-H); 7,4 (4H, м., 2'-H+3'-H+5'-H+6'-H); 7,1 (2H, с., 4-H+7-H)	1,4-2,25 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-3,27+3,83-4,83 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 3,75 (3H, с., CH <sub>3</sub> )
4.11	12,27	7,51 (2H, д., 4-H+7-H); 7,08 (2H, с., 5-H+6-H)	1,0-2,22 (15H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ); 2,55-4,8 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.12	12,25	7,05 (5H, с., 5-H+6-H+2'-H+5'-H+6'-H); 7,48 (2H, д., 4-H+7-H)	1,4-2,0 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,83-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> ); 2,15 (6H, с., 2CH <sub>3</sub> )
4.13	12,28	7,05-7,4 (7H, м., 5-H+6-H+2'-H+3'-H+5'-H+6'-H); 7,55 (2H, с., 4-H+7-H)	3,73 (2H, д., CH <sub>2</sub> ); 1,0-2,22 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,7-3,6+3,88-4,7 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.14	12,27	7,1 (7H, д., 5-H+6-H+2'-H+3'-H+5'-H+6'-H); 7,55 (2H, с., 4-H+7-H)	3,73 (2H, д., CH <sub>2</sub> ); 2,22 (3H, с., CH <sub>3</sub> ); 1,0-2,1 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,7-3,5+3,8-4,7 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )
4.15	12,3	7,1 (2H, д., 5-H+6-H); 7,45 (2H, д., 4-H+7-H); 8,02 (1H, с., 2'-H); 7,73 (1H, с., 5'-H); 6,63 (1H, с., 4'-H)	1,4-2,3 (4H, м., 4-CH <sub>2</sub> +5-CH <sub>2</sub> ); 2,8-3,3-3,8-4,9 (5H, м., 2-CH <sub>2</sub> +3-CH+6-CH <sub>2</sub> )

матических протонов, которые соответствуют ароматическим протонам ацильных остатков. Сигнал NH протона имидазола, который не наблюдался для исходного амина **3** из-за протонного обмена, становится четким и наблюдается в виде уширенного синглета при 12,14-12,30 м.д. (табл. 2).

В ИК-спектрах полученных соединений **4** (табл. 3) присутствуют полосы валентных колебаний  $\nu$  N–H в диапазоне 3526-3417 см<sup>-1</sup>, также характерными являются полосы колебаний  $\nu$  C–N (3199-2766 см<sup>-1</sup>). Наблюдается интенсивная полоса поглощения  $\nu$  C=O при 1672-1601 см<sup>-1</sup>. Широкий разброс значений для отдельных групп колебаний, вероятно, обусловлен существованием смеси нескольких возможных таутомеров (за счет азольной таутомерии) и ротаметров из-за стерически затруднен-

ного вращения вокруг амидной C–N связи. О наличии подобного явления также свидетельствует в отдельных случаях раздвоение сигнала NH в спектрах ЯМР, особенно для соединений с *орто*-заместителями в бензольном ядре.

Изучение противомикробной активности соединений **4** проводили методом серийных разведений. В результате было установлено, что производные 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазола **4** проявляют антибактериальный эффект, однако тут наблюдается несколько другая тенденция, нежели у производных 2-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазола, описанных в статье автора *He и соавт.* [8]. Замещение водорода в 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазоле при вторичном атоме азота на бензоил, который содержит гид-

Таблица 3

## Данные ИК-спектров 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов 4.1-4.15

Соединение	Волновое число, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		
	$\nu$ N-H, $\nu$ C=O	$\nu$ C-H	$\nu$ C=N $\nu$ C=C
4.1	3422, 1610	3166, 3107, 3055, 2925, 2864	1576, 1535, 1499, 1445, 1366, 1332, 1307
4.2	3426, 1604	3176, 3143, 3052, 3003 2937, 2865	1532, 1497, 1469, 1447, 1420, 1382 1368, 1335, 1311
4.3	3421, 1613	3176, 3054, 2924, 2859	1583, 1535, 1489, 1441, 1386, 1305
4.4	3463, 1604	3173, 3062, 3018, 2946 2920, 2858	1569, 1519, 1466, 1443, 1365, 1329, 1305
4.5	3510, 1614	3090, 3052, 2955, 2868 2786	1539, 1493, 1470, 1440, 1374
4.6	3425, 1618	3177, 3056, 2941, 2862	1584, 1535, 1491, 1445, 1367, 1333, 1306
4.7	3441, 1606	3187, 3058, 3006, 2949, 2860	1535, 1513, 1470, 1446, 1365, 1332, 1307
4.8	3417, 1601	3176, 3004, 2940, 2860	1534, 1449, 1470, 1439, 1366, 1333, 1304
4.9	3429, 1612	3177, 3054, 3004, 2940, 2861	1579, 1535, 1491, 1463, 1453, 1434, 1367, 1306
4.10	3420, 1602	3170, 3140, 3058, 3007, 2940, 2861, 2840	1532, 1517, 1470, 1444, 1425, 1385, 1369, 1335, 1312
4.11	3439, 1627	3053, 3012, 2930, 2853	1536, 1453, 1420, 1364, 1310
4.12	3507, 1606	3174, 3054, 2945, 2862	1536, 1505, 1444, 1384, 1369, 1333, 1310
4.13	3441, 1643	3085, 3053, 3027, 3002, 2947, 2922, 2847, 2766	1537, 1496, 1453, 1423, 1370, 1354
4.14	3434, 1612	3165, 3134, 3112, 3046, 3027, 2963, 2922, 2878	1535, 1515, 1469, 1450, 1420, 1366, 1329, 1309
4.15	3442, 1606	3199, 3140, 3120, 2958, 2922, 2859	1568, 1524, 1506, 1467, 1455, 1438, 1416, 1360, 1305

рофобные заместители, а именно метильные группы или фтор, повышает антибактериальный эффект соединения по отношению к *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Введение в *m*-положение бензоильного остатка метоксигруппы также положительно сказывается на противомикробной активности (табл. 4). Таким образом, следует отметить, что электронодонорные группы в бензоильном фрагменте повышают антибактериальный эффект соединений 4.

В результате изучения противомикробной активности методом серийных разведений установлено, что метокси-производные (4.9 и 4.8) проявляли антибактериальный эффект, однако в несколько больших концентрациях (75 мкг/мл), нежели их метильные аналоги (соединения 4.3 и 4.12) – 37,5 мкг/мл. Следует отметить, что [3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1-пиперидинил]-(4-фторфенил)метанон (соединение 4.7) также проявляет антибактериальную активность на уровне её метильных аналогов. Таким образом, наиболее перспективным направлением разработки антибактериальных препаратов на основе 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов является введение в ацильный фрагмент заместителей, которые имеют выраженные гидрофобные и одновременно электронодонорные свойства.

**Экспериментальная химическая часть**

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Температуры

Таблица 4

## Результаты исследования противомикробной активности 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов 4\*

Соединение	Концентрации веществ, мкг/мл					
	500	250	125	75	37,5	18,75
Чувствительность <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 к исследуемым соединениям						
4.3	-	-	-	-	-	+
4.5	-	-	-	+	+	+
4.7	-	-	-	-	-	+
4.8	-	-	-	-	+	+
4.9	-	-	-	+	+	+
4.11	-	-	-	+	+	+
4.12	-	-	-	-	-	+
Чувствительность <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 к исследуемым соединениям						
4.3	-	-	-	+	+	+
4.5	-	-	-	+	+	+
4.7	-	-	-	+	+	+
4.8	-	-	-	+	+	+
4.9	-	-	-	-	+	+
4.11	-	-	-	+	+	+
4.12	-	-	-	+	+	+

\* «-» – рост микроорганизмов отсутствует; «+» – наблюдается рост микроорганизмов.

плавлення (°C) определяли при помощи прибора Коффлера. ИК-спектры были записаны на приборе FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записывали на приборе Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Точность элементного анализа – ±0,4%.

### Методика синтеза 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола (3)

К суспензии 20 ммоль (2,6 г) нипекотовой кислоты **2** в трехкратном по массе количестве полифосфорной кислоты добавляли эквимолекулярное количество *o*-фенилендиамин **1** (2,2 г). Смесь нагревали до 180°C и выдерживали при перемешивании в течении 2 часов. После охлаждения смесь нейтрализовали 50% раствором гидроксида калия. Осадок, который образовался после охлаждения, отфильтровывали и аккуратно промывали холодной водой, после высушивали. Выход – 65%.  $T_{пл.} - > 227-229^{\circ}C$ . <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 1,25-2,15 (4H, м., 4-CH<sub>2</sub>+5-CH<sub>2</sub>), 2,3-4,4 (5H, м., 2-CH<sub>2</sub>+3-CH+6-CH<sub>2</sub>), 7,08 (2H, м., 5-H+6-H), 7,45 (2H, м., 5-H+6-H).

Найдено, %: N 21,16. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Рассчитано, %: N 20,88. М. 201,27.

### Общая методика синтеза 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов (4.1-4.15)

К 2 ммоль аренкарбоновой кислоты в 3 мл ДМФА добавляли 2,1 ммоль (0,34 г) 1,1'-карбонилдиимидазола и перемешивали смесь при нагревании 15 мин. После этого к сгенерированному имидазолу прибавляли 2 ммоль (0,40 г) 2-(3-пиперидинил)-1Н-бензимидазола **3** и смесь нагревали 18 часов при 100°C. После охлаждения реакционную среду разводили водой и оставляли на несколько часов для кристаллизации. Осадок

соединения **4**, который образовался, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

### Экспериментальная биологическая часть

Исследование на наличие антимикробной активности для соединений **4** проводили методом серийных разведений. Микробная нагрузка составляла 10<sup>7</sup> микробных клеток на 1 мл среды и устанавливалась по стандарту McFarland. Для работы бралась 18-24 часовая культура микроорганизмов. Эксперимент проводился трижды [11, 12].

В качестве питательной среды был выбран мясо-пептонный бульон. Исследуемые соединения вносились в виде раствора в ДМСО. Анализ проводили на представителях грамотрицательных *Escherichia coli* ATCC 25922 и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Из пробирок, в которых не наблюдался рост микроорганизмов, отбирали часть среды и пересевали на твердую питательную среду. О бактерицидных свойствах судили по отсутствию роста после инкубации в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов.

### Выводы

Разработаны эффективные методики, пригодные для получения 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов методом жидкофазного параллельного синтеза с высокой чистотой и выходом. Данные микробиологических исследований позволили определить зависимость антимикробной активности от характера заместителей в структуре, что указывает на перспективность поиска антибактериальных лекарственных средств на основе 2-(1-ацил-3-пиреридинил)-1Н-бензимидазолов.

### Литература

1. Moss N., Choi Y., Cogan D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, №8. – P. 2206-2210.
2. Пат. WO 2010/080357 (2007). – Заявл.: 14.12.2009. Оpubл.: 15.07.2010. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9E2BF6BF47F86CF432014F021EFAD5AC.espacenet\\_levelx\\_prod\\_1?CC=WO&NR=2010080357A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20100715&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9E2BF6BF47F86CF432014F021EFAD5AC.espacenet_levelx_prod_1?CC=WO&NR=2010080357A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20100715&DB=&&locale=en_EP)
3. Пат. WO 2008/108958 (2008). – Заявл.: 27.02.2008. Оpubл.: 13.08.2009. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9A145E7FC9A7ED3DECC2EC5EC58B3239.espacenet\\_levelx\\_prod\\_2?CC=WO&NR=2008108958A8&KC=A8&FT=D&ND=&date=20090813&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=9A145E7FC9A7ED3DECC2EC5EC58B3239.espacenet_levelx_prod_2?CC=WO&NR=2008108958A8&KC=A8&FT=D&ND=&date=20090813&DB=&&locale=en_EP)
4. Penning T., Zhu G., Gandhi V. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №14. – P. 6965-6975.
5. Пат. US 2011/0009636 (2011). – Заявл.: 12.02.2009. Оpubл.: 13.01.2011. [Электронный ресурс] Режим доступа [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2011009636A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20110113&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2011009636A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20110113&DB=&&locale=en_EP)
6. Пат. US 6329392 (2001). – Заявл.: 15.05.1998. Оpubл.: 11.12.2001. [Электронный ресурс] Режим доступа [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6329392B1&KC=B1&FT=D&ND=&date=20011211&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6329392B1&KC=B1&FT=D&ND=&date=20011211&DB=&&locale=en_EP)
7. Пат. WO 2005/003127 (2005). – Заявл.: 25.06.2004. Оpubл.: 13.01.2005. [Электронный ресурс] Режим доступа [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005003127A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050113&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005003127A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050113&DB=&&locale=en_EP)

8. He Y., Yang J., Wu J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №3. – P. 695-699.
9. Пат. US 2006/0122236 (2006). – Заявл.: 01.12.2005. Опубл.: 08.06.2006. [Электронный ресурс] Режим доступа [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006122236A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060608&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006122236A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060608&DB=&&locale=en_EP)
10. Пат. US 8138168 (2012). – Заявл.: 26.09.2008. Опубл.: 20.03.2012. [Электронный ресурс] Режим доступа [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=D30C021AFBCB0F83455B5DC9377E26BB.espacenet\\_levelx\\_prod\\_2?CC=US&NR=8138168B1&KC=B1&FT=D&ND=&date=20120320&DB=&&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=D30C021AFBCB0F83455B5DC9377E26BB.espacenet_levelx_prod_2?CC=US&NR=8138168B1&KC=B1&FT=D&ND=&date=20120320&DB=&&locale=en_EP)
11. Бактеріологічний контроль поживних середовищ: Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. – К., 2001.
12. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 38 с.

Надійшла до редакції 22.08.2013 р.

---

#### **Благодарность**

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору, заведующему кафедрой биотехнологии, доктору фармацевтических наук Л.С.Стрельникову и старшему лаборанту Е.Л.Ивахненко за помощь в проведении микробиологических исследований.