

## POCHODNE BENZIMIDAZOLU WYKAZUJĄCE AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNĄ

Bartosz Kózka<sup>1,\*</sup>, Anna Kowalkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska, ul. Koszykowa 75, 00-664 Warszawa

\* autor korespondujący, tel: + 48 510 286 952, e-mail: [bkozka@wum.edu.pl](mailto:bkozka@wum.edu.pl)

Otrzymano 18.06.2016, zaakceptowany 27.09.2016, zamieszczony 19.08.2017

### STRESZCZENIE

Znanych jest wiele pochodnych benzimidazolu, wykazujących zróżnicowaną aktywność biologiczną wobec czynników powodujących zaburzenia i choroby w organizmie człowieka. Przedmiotem niniejszego przeglądu są związki, które już posiadają zastosowanie kliniczne lub są na etapie badań przedklinicznych, oraz pochodne, które są warte uwagi ze względu na potencjalną aktywność i przyszłe zastosowania w terapii. W pracy dokonano charakterystyki pochodnych zarówno podstawionych w pierścieniu imidazolowym, jak i w pierścieniu benzenowym.

**SŁOWA KLUCZOWE:** benzimidazol, pochodne benzimidazolu, aktywność biologiczna.

### ABSTRACT

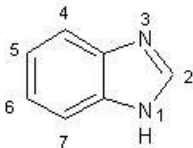
#### BENZIMIDAZOLE DERIVATES WITH BIOLOGICAL ACTIVITY

Numerous benzimidazole derivatives are known, with diverse biological activities towards factors causing disorders and diseases in the human organism. In this review, compounds are discussed that already have clinical applications or are at the stage of preclinical studies, as well as those derivatives that are of interest because of potential activities or future therapeutic use. Derivatives substituted in both the imidazole and the benzene ring are described.

**KEYWORDS:** benzimidazole, benzimidazole derivatives, biological activity.

### 1. Wstęp

Benzimidazol (ryc. 1) jest związkiem składającym się z dwóch skondensowanych pierścieni aromatycznych: benzenowego i imidazolowego. Na skalę przemysłową otrzymywany jest w reakcji *o*-fenylenodiaminy z kwasem mrówkowym w środowisku kwaśnym. Czysty benzimidazol jest krystalicznym, jasnobrązowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 170 °C [1,2].



Ryc. 1. Wzór strukturalny benzimidazolu.

Benzimidazol oraz jego pochodne (często określane w skrócie jako benzimidazole) stanowią obecnie ważny przedmiot badań naukowych związków aktywnych biologicznie. Powodem tego jest imitowanie przez pierścień benzimidazolowy cząsteczek biologicznych, m. in. zasad azotowych, co ma istotne znaczenie przy zaburzaniu przebiegu szlaków metabolicznych patogenów, a tym samym przy hamowaniu ich dalszego rozwoju. Inną przyczyną dużego zainteresowania jest względna łatwość otrzymywania podstawionych benzimidazoli. Chociaż pochodne benzimidazolu mają największe znaczenie, należy zaznaczyć, że

niepodstawiony benzimidazol także wykazuje aktywność biologiczną. Stosowany jest jako lek przeciworobaczy w leczeniu helmintozy, wywołanej przez pasożytnicze płazińce i obleńce [1].

Obecnie znanych jest wiele pochodnych benzimidazolu, które wykazują zróżnicowane działanie biologiczne. Opisano związki, które potencjalnie mogą wykazywać aktywność biologiczną i które warto umieścić w planach badawczych, oraz takie, których badania nad aktywnością biologiczną znajdują się na zaawansowanym etapie lub mają już zastosowania kliniczne.

Dlatego, w celu rozróżnienia, w niniejszym artykule pochodnym sugerowanym do dalszych badań przypisano jedynie numer porządkowy wynikający z kolejności omawiania, zaś dla pozostałych podano dodatkowo nazwę użytkową (numer porządkowy wynikający z kolejności omawiania podano wówczas w nawiasie).

Duża liczba benzimidazoli opisanych w literaturze nie pozwala wymienić ich wszystkich w tej pracy. W związku z tym podano jedynie przykłady dla grup związków wykazujących aktywność biologiczną. Podzielono je pod względem struktury chemicznej, to jest na te, które zawierają podstawniki jedynie w pierścieniu imidazolowym (pozycje 1-3) oraz na te, które zawierają podstawniki w pierścieniu benzenowym (pozycje 4-7), z możliwością obecności podstawień w pozycjach 1-3.

## 2. Pochodne benzimidazolu podstawione w pozycjach 1-3

Najwięcej opisanych pochodnych charakteryzuje się podstawieniem w pozycjach 1-3 pierścienia benzimidazolu. W bieżącym przeglądzie związki tego typu podzielono na dwie podgrupy: benzimidazole, których aromatyczność pierścienia imidazolowego nie została naruszona oraz na benzimidazole, których pierścień imidazolowy został poddany dearomatyzacji poprzez utworzenie grupy karbonylowej na atomie węgla C-2.

### 2.1. Pochodne benzimidazolu podstawione w pozycjach 1-3 z niezdeformowanym pierścieniem imidazolowym

Jako pierwsze przykłady z tej grupy pochodnych można przedstawić: **bendazol (1)**, **bemityl (2)** oraz **tiabendazol (3)** (ryc. 2), które charakteryzują się stosunkową prostą budową chemiczną.

**Bendazol** działa przeciwpłytkowo (zmniejszanie agregacji płytek krwi), przeciwpadaczkowo, a także jako adaptogen (powoduje zwiększanie odporności organizmu na stres), aktoprotektor (powoduje zwiększanie odporności organizmu na wysiłek fizyczny) oraz jako środek spazmolytyczny (wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni) [3].

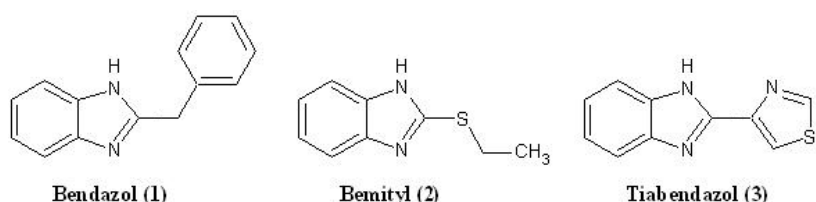
**Bemityl**, podobnie jak **bendazol**, działa jako aktoprotektor, także w przypadku komórek wątroby z marskością [4]. Szybko i efektywnie eliminuje on objawy psychopatologiczne i zaburzenia metaboliczne wywołane hipoksją lub urazem czaszkowo-mózgowym, pośrednio poprzez stymulację syntezy białek, metabolizmu energetycznego oraz systemów antyoksydacyjnych. Stąd stosowany jest jako lek przyspieszający naprawę procesów metabolicznych. Efekty psychotropowe wywoływane przez bemityl są wykorzystywane również w leczeniu przejawów tzw. osobowości astenicznej [5]. Dodatkową aktywnością wykazywaną przez bemityl jest działanie przeciwłkowe [3].

**Tiabendazol** ma zastosowanie kliniczne w leczeniu zakażeń obłęciami, do których należą: węgorczyca, zespół larwy skórnej wędrującej oraz toksokaroza. Stosowany jest także do łagodzenia objawów włośnicy, takich jak: gorączka, wrażliwość na bodźce, bóle mięśni. Może być także użyty w leczeniu glistnicy, trichuriozy oraz zakażeń tęgoryjcami: *Ancylostoma duodenale* i *Necator americanus*. Tak szerokie spektrum działania tiabendazolu pozwala na jego wykorzystanie w leczeniu helmintoz mieszanych [6].

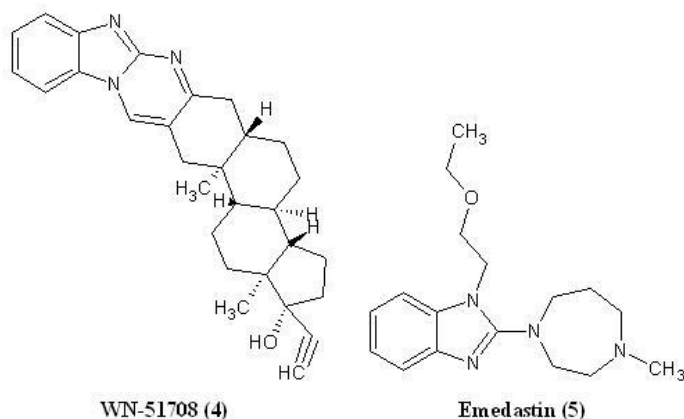
Bardziej złożonym przykładem jest benzimidazol o nazwie **WN-51708 (4)** (ryc. 3), zawierający w cząsteczce szkielet steranu charakterystycznego dla steroidów. Jest antagonistą receptorów neurokininowych NK<sub>1</sub>. Pochodna ta może znaleźć zastosowanie w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy oraz terapii schorzeń neurologicznych, w których zaangażowane są obwody dopaminergiczne w jądrach podstawnych mózgu [7]. **Emedastin (5)** (ryc. 3), który zawiera w cząsteczce pierścień 1,4-diazepanowy, jest antagonistą receptorów histaminowych H<sub>1</sub>. Stąd jest lekiem przeciwalergicznym, który może być przyjmowany przez osoby z zaburzeniami czynności nerek [8,9].

Kolejną pochodną benzimidazolu podstawioną w pozycjach 1-3 jest **tilomizol (6)** (ryc. 4), w którego cząsteczce z pierścieniem imidazolowym skondensowany jest pierścień dihydrotiazolowy. Związek ten działa przeciwnowotworowo w wyniku aktywności hamującej powstawanie przerzutów, a także charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym oraz przeciwbólowym, nie wykazując przy tym działania przeciwożrzączkowego [3,10-12].

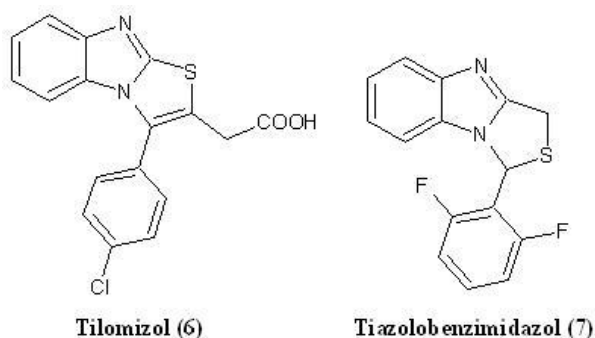
Związkiem o zbliżonej do tilomizolu strukturze jest **tiazolobenzimidazol (7)** (ryc. 4), gdzie skondensowany z pierścieniem imidazolowym jest pierścień tiazolidynowy. Wykazuje on aktywność jako inhibitor odwrotnej transkryptazy wirusa HIV, co czyni go potencjalną substancją mającą zastosowanie w leczeniu AIDS [13].



Ryc. 2. Budowa bendazolu, bemitylu oraz tiabendazolu.



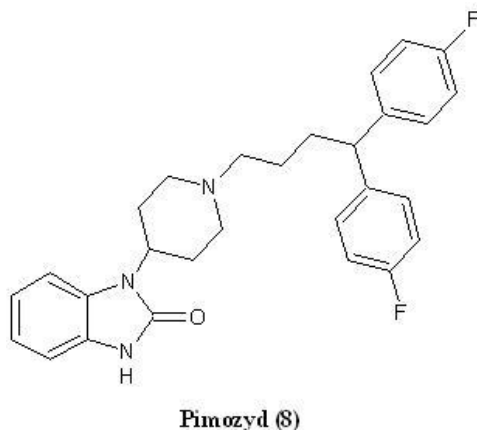
Ryc. 3. Wzory WN-51708 i emedastinu.



Ryc. 4. Budowa tilomizolu i tiazolobenzimidazolu.

## 2.2. Pochodne benzimidazolu ze zdearomatyzowanym pierścieniem imidazolowym

Przykładem z tej grupy pochodnych benzimidazolu jest **pimozyd (8)** (ryc. 5), mający zastosowanie kliniczne. Ma on działanie cholinolityczne, a także jest antagonistą receptora dopaminowego D<sub>2</sub>. Dodatkowo wykazuje działanie neuroleptyczne (antypsychotyczne), stąd wykorzystywany jest w leczeniu schizofrenii, psychoz oraz zespołu Tourette'a. Zastosowano go także do leczenia zaburzeń urojeniowych, paranoicznych zaburzeń osobowości oraz halucynoz pasywnych. Wydaje się mieć zastosowanie także w leczeniu płaszczyki Huntingтона oraz jako antybiotyk przeciwko bakterii *Listeria monocytogenes* [3,14-18].



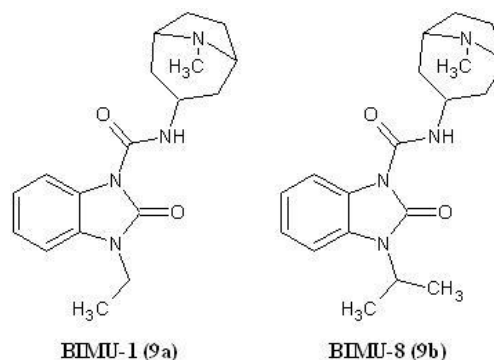
Ryc. 5. Wzór strukturalny pimozydu.

Kolejnymi przykładowymi pochodnymi tego rodzaju są związki: **BIMU-1 (9a)** i **BIMU-8 (9b)** (ryc. 6), które różnią się jedynie grupą metylową w jednym z podstawników. Charakterystyczną częścią ich cząsteczki jest bicykliczna struktura zawierająca atom azotu. Oba związki są antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>, które mogą być stosowane nie tylko jako środki przeciwwymiotne u pacjentów chorych na raka, ale także w przypadku leczenia stanów lękowych, nadużycia leków oraz dysfunkcji procesów poznawczych. Benzimidazol **BIMU-1**, podobnie jak **pimozyd**, działa także jako antagonist receptoru dopaminergicznego, pochodna **BIMU-8** dodatkowo zaś - jako antagonist receptoru 5-HT<sub>4</sub> [19-21].

## 3. Pochodne benzimidazolu podstawione w pozycjach 4-7

Podstawienie w pierścieniu benzenowym benzimidazolu także ma wpływ na aktywność biologiczną. Warto zaznaczyć, że o ile w punkcie 2 podano przykłady związków o zastosowaniu klinicznym lub znajdujących się na zaawans-

owanym etapie badań, to w przypadku podstawienia w pozycjach 4-7 wśród przykładów zdecydowaną większość stanowią związki, które są prezentowane w literaturze jako sugestie co do dalszych badań biologicznych i klinicznych. Należy także przypomnieć, że do benzimidazoli podstawionych w pierścieniu benzenowym zaliczono także te pochodne, które dodatkowo zawierają podstawniki w pierścieniu imidazolowym.

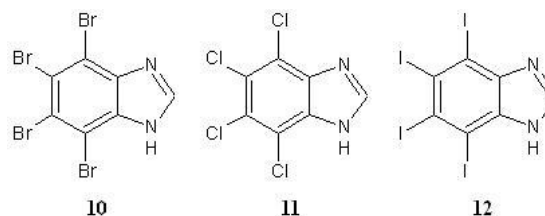


Ryc. 6. Wzory strukturalne BIMU-1 i BIMU-8.

## 3.1. Halogenopochodne benzimidazolu

Benzimidazole podstawione w pierścieniu benzenowym atomami halogenów należą do najbardziej rozpowszechnionych pochodnych benzimidazolu. W tej grupie można wyodrębnić tetrahalogenopochodne (w których wszystkie atomy wodoru w pozycjach 4-7 pierścienia benzimidazolu zostały zastąpione atomami halogenu) oraz di- i monohalogenopochodne. Podstawnikami halogenowymi najczęściej są atomy chloru i bromu.

Najliczniej reprezentowane są 4,5,6,7-tetrahalogenobenzimidazole. Najważniejsze z tej grupy są niepodstawione w pozycjach 1-3 benzimidazole **10-12** (ryc. 7). Związki **10** i **12** wykazują działanie inaktywujące kinazę białkową CK2 [22,23], pełniącą ważną funkcję w cyklu komórkowym, katalizując przenoszenie grupy fosforanowej na inne białka, aktywując lub inaktywując je. Hamowanie tej kinazy powoduje więc zaburzenie cyklu komórkowego i proliferacji, a w przypadku szybko dzielących komórek nowotworowych doprowadza do ich śmierci. Pochodna **11** działa toksycznie na trofozoity i cysty ameby *Acanthamoeba castellanii* wywołującej akantamebozę [24,25].



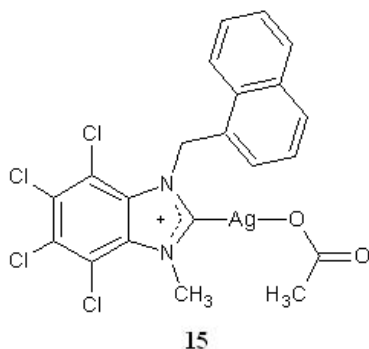
Ryc. 7. Wzory strukturalne związków 10-12.

Podstawione dodatkowo w pierścieniu imidazolowym 4-7-tetrahalogenobenzimidazole także wykazują działanie biologiczne. Jako pierwsze z tej grupy można wymienić pochodne **13a-c** (ryc. 8), które podobnie jak związki **10** i **12**, inaktywują kinazę CK2 [22-24]. Zawierające w pozycji 2 grupę fluoroalkilową pochodne tetrabromobenzimidazolu **14a-c** (ryc. 8), działają hamująco na rozwój pasożytniczego pierwotniaka *Trichomonas vaginalis* wywołującego rzęsistkowicę [26,27].



Ryc. 8. Budowa związków 13-14.

Interesującą tetrachloropochodną **15** (ryc. 9) otrzymano w reakcji N-alkilowanej 4-7-tetrachloropochodnej z octanem srebra (I). Związek ten, zawierający w swej strukturze atom srebra, hamuje rozwój szerokiego spektrum chorobotwórczych bakterii: *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, metycylinoopornego szczepu *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia multivorans* i *Escherichia coli*, wliczając w to także szczepy srebrooporne [28].

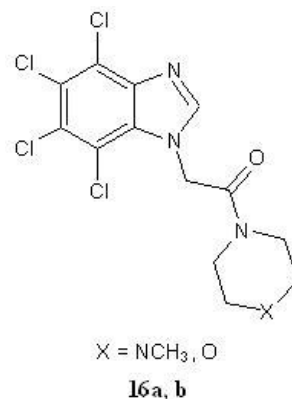


Ryc. 9. Wzór strukturalny związku 15.

Aktywność biologiczną wykazują również pochodne **16a-b** (ryc. 10), hamujące rozwój chorobotwórczych pierwotniaków. Związek **16a** najsilniej działa wobec *Entamoeba histolytica*, zaś **16b** - wobec *Giardia lamblia* [27].

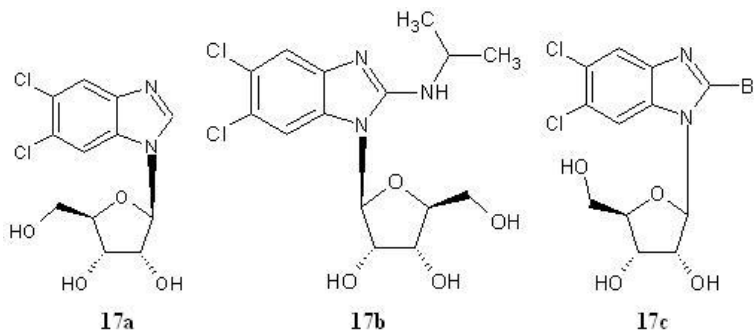
Biologicznie aktywne są nie tylko tetrahalogenopochodne, ale także szeroko rozpowszechnione di- i monohalogenopochodne benzimidazolu. Z tej grupy związków najbardziej znane są benzimidazole podstawione przy pierścieniu benzenowym atomami chloru. Do przykładów należą rybonukleozydy **17a-c** (ryc. 11), które wykazują działanie antywirusowe. Rybonukleozyd **17a**, hamujący dodatkowo działanie kinazy CK2, inaktywuje topoizomerazę i polime-

razę II RNA, które należą do ważnych enzymów uczestniczących w ekspresji genów. Ich zablokowanie powoduje jednocześnie zahamowanie syntezy RNA, zarówno w komórkach, jak i w procesie namnażania się wirusów. Chociaż pochodna **17a** wykazuje działanie przeciwwirusowe, to z powodu swojej wysokiej cytotoksyczności nie jest odpowiednia do zastosowania klinicznego. Mniejszą cytotoksyczność wobec normalnych komórek ludzkich wykazuje L-rybonukleozyd **17b**, który podobnie jak rybonukleozyd **17c**, posiada aktywność przeciwwirusową wobec wirusa cytomegalii [26,29-31].

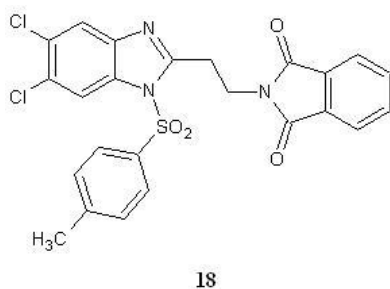


Ryc. 10. Wzory strukturalne związków 16a-b.

Przeciwwirusowo działa także dichloropochodna **18** (ryc. 12), która hamuje rozwój wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Wykazuje ona stosunkowo niewielką cytotoksyczność wobec komórek eukariotycznych, co czyni ją potencjalnym inhibitorem rozwoju wirusa HBV, mogącym mieć zastosowanie kliniczne [32,33].

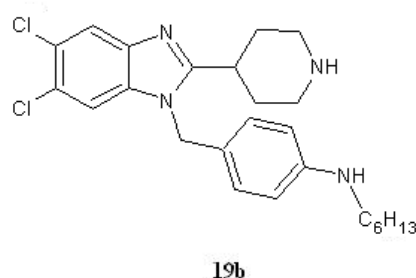
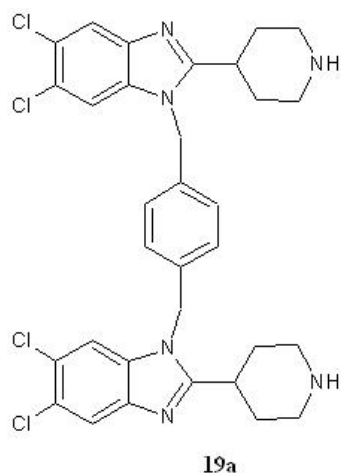


Ryc. 11. Wzory strukturalne związków 17a-c.

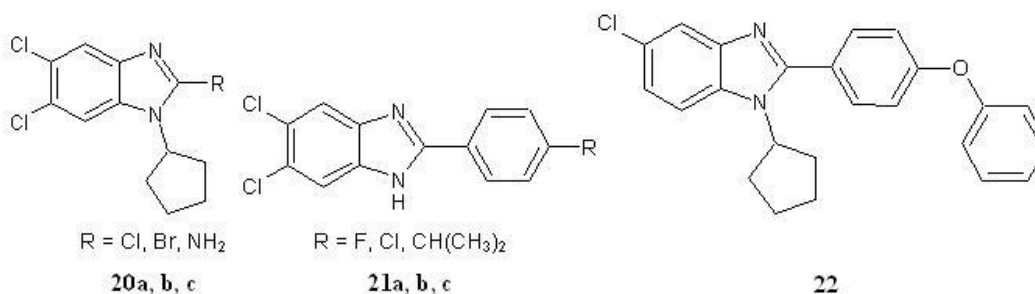


Ryc. 12. Wzór strukturalny związku 18.

Działanie biologiczne wykazują również pochodne 5,6-dichlorobenzimidazolu **19a-b** (ryc. 13), zawierające w części podstawnikach piperydynowe. Związki te silnie hamują wzrost bakterii mogących być przyczyną zakażeń. Należą do nich bakterie Gram-dodatnie, takie jak: *Streptococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* oraz bakterie Gram-ujemne: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Pochodna **19a** dodatkowo silnie hamuje wzrost *Candida albicans*, odpowiedzialnego za zakażenia oportunistyczne [34,35].



Ryc. 13. Wzory strukturalne związków 19a-b.



Ryc. 14. Wzory strukturalne związków 20a-c, 21a-c i 22.

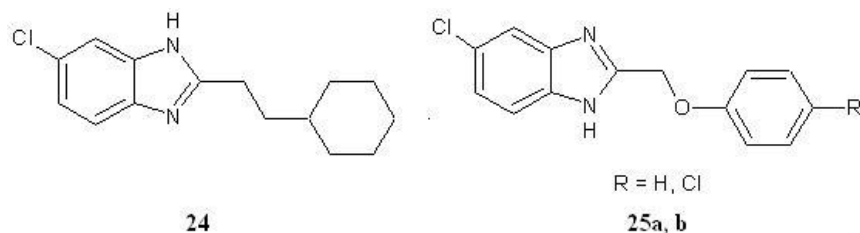


Ryc. 15. Wzory strukturalne związków 23a-b.

Przeciwdrobnoustrojowo działają również dichloropochodne **20a-c**, **21a-c** oraz **22** (ryc. 14). Silnie hamują wzrost potencjalnie chorobotwórczych bakterii: *Staphylococcus aureus* (również szczepów opornych na metycylinę), *Escherichia coli* oraz drożdżaka *Candida albicans* [36,37].

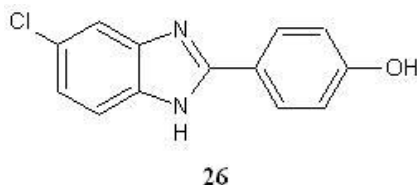
Aktywność przeciwko parazytom wykazują chloropochodne **23a-b** (ryc. 15). Oba związki działają silniej niż klinicznie stosowany metronidazol: pochodna **23a** - wobec protista *Entamoeba histolytica*, pochodna **23b** zaś - wobec protista *Giardia lamblia*. Dodatkowo związki te hamują rozwój nicienia *Trichinella spiralis* [38].

Szeroką aktywność antybakteryjną wykazuje także monochloropochodna benzimidazolu **24** (ryc. 16). Związek ten hamuje wzrost mikroorganizmów, mogących być przyczyną chorób, wśród których można wymienić bakterie: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz drożdżaka *Candida albicans* [39]. Aktywność hamującą wzrost drożdżaka *Candida albicans* wykazują także 2-fenoksymetylopochodne 5-chlorobenzimidazolu **25a-b** (ryc. 16) [26,40].



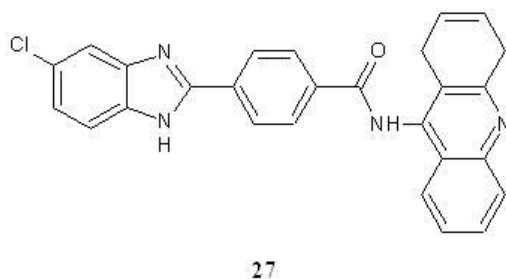
Ryc. 16. Wzory strukturalne związków 24 i 25a-b.

Monochloropochodna benzimidazolu **26** (ryc. 17) jest inhibitorem występującej u ssaków topoizomerazy DNA typu I, która wraz z topoizomerazą typu II reguluje zmiany konformacyjne w topologii DNA, niezbędne do takich procesów jak: replikacja, transkrypcja, rekombinacja czy transpozycja. Zahamowanie aktywności topoizomerazy powoduje, że wymienione procesy nie zachodzą, co doprowadza ostatecznie do zatrzymania wzrostu komórki. Enzymy te są zatem celem terapeutycznym w leczeniu chorób bakteryjnych oraz nowotworowych [41-42].



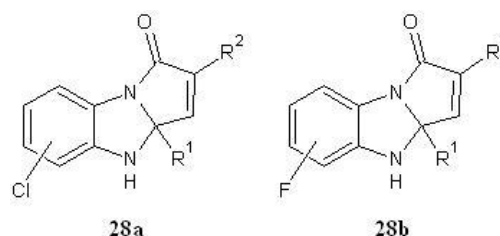
Ryc. 17. Wzór strukturalny związku 26.

Pochodna **27** (ryc. 18) hamuje aktywność cyklozależnych kinaz CDK1 i CDK2 oraz aktywność kinazy syntazy glikogenowej GSK3. Enzymy CDK1 i CDK2 należą do grupy białek odpowiedzialnych za cykl komórkowy. Kinaza GSK3 uczestniczy natomiast w regulacji syntezy glikogenu oraz w wielu procesach biologicznych, takich jak nowotworzenie czy procesy mające na celu przeżycie komórki. W związku z tym wszystkie wyżej wymienione enzymy są celem terapeutycznym w przypadku chorób: cukrzycy typu II, chorób neurodegeneratywnych, psychicznych zaburzeń dwubiegunowych, udaru, raka oraz chronicznych procesów zapalnych [43]. Związek **27** oprócz inaktywowania wymienionych enzymów działa także przeciwbólowo [44,45].



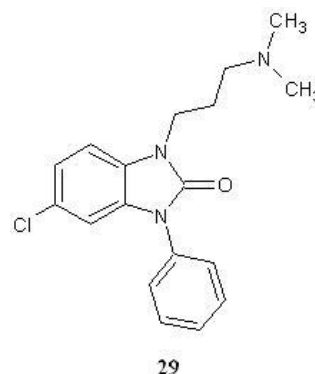
Ryc. 18. Wzór strukturalny związku 27.

Odmianą aktywności niż dotychczas omówione wykazują pochodne typu **28a-b** (ryc. 19). W ich przypadku wykazano działanie przeciwkonwulsyjne [44]. Należy zwrócić uwagę, że w związkach tych pierścień imidazolowy został zdearomatyzowany poprzez przekształcenie wiązania podwójnego między atomami C i N w wiązanie pojedyncze.



Ryc. 19. Budowa molekularna związków 28a-b.

Do grupy monohalogenopochodnych benzimidazolu należy także pochodna **29** (ryc. 20), mająca zastosowanie kliniczne pod postacią leku antydepresyjnego **Clofazone** [41]. Podobnie jak w uprzednio opisanych związkach **8** i **9a-b**, pierścień imidazolowy został pozbawiony aromatyczności poprzez utworzenie grupy karbonylowej w pozycji 2.

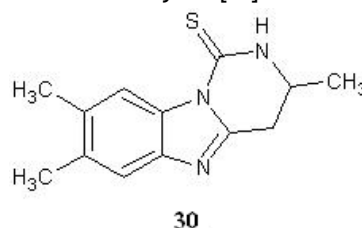


Ryc. 20. Wzór strukturalny związku 29.

### 3.2. Alkilo- i arylopo pochodne

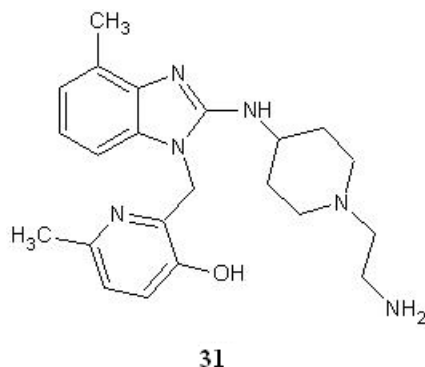
Alkilo- i arylopo pochodne w porównaniu z halogenopochodnymi stanowią mniej liczną grupę benzimidazoli podstawionych w pozycjach 4-7. Mimo to wśród nich również można znaleźć związki o interesujących właściwościach.

Przykładem alkilopochodnej benzimidazolu jest 5,6-dimetylopochodna **30** (ryc. 21). Wykazuje ona bardzo dobre właściwości hamujące rozwój chorobotwórczego pierwotniaka *Entamoeba histolytica* [46].



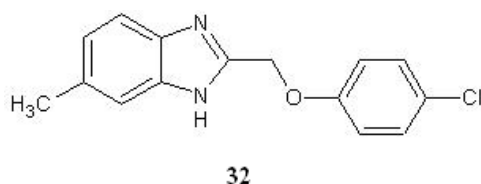
Ryc. 21. Wzór strukturalny związku 30.

Związek **31** (ryc. 22) wykazuje aktywność przeciwko wirusowi RSV, który wywołuje choroby układu oddechowego, oraz hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin IL-6 i IL-8 [47].



Ryc. 22. Budowa molekuly związku **31**.

Podobną budowę cząsteczki do wspomnianych wcześniej benzimidazoli **25a-b** wykazuje pochodna **32** (ryc. 23). Podobna jest też jej aktywność biologiczna, bo w porównywalnym stopniu hamuje rozwój tych samych mikroorganizmów. W zestawieniu z pochodną **25b** nie posiadającą grupy metylowej w pozycji 6, związek **32** działa słabiej wobec bakterii *Bacillus subtilis* oraz *Pseudomonas aeruginosa* [26,40].



Ryc. 23. Budowa cząsteczkowa związku **32**.

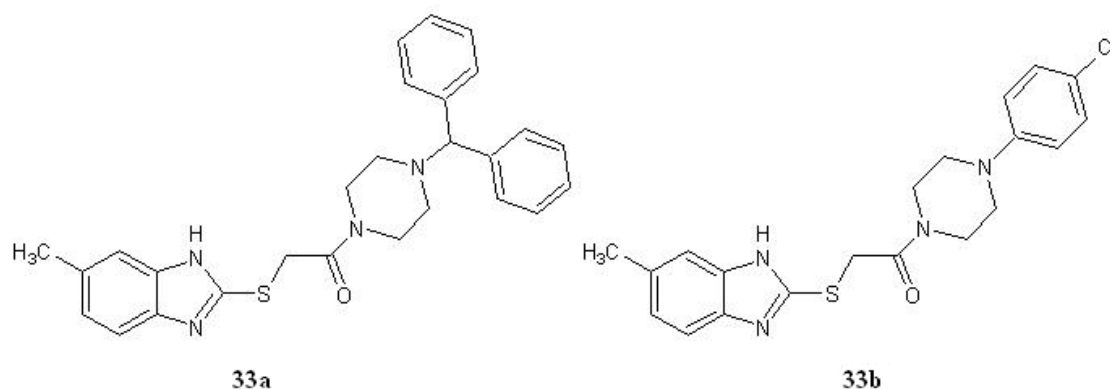
Do ostatnich omawianych przykładów alkilowych pochodnych benzimidazolu należą pochodne **33a-b** (ryc. 24), które wykazują wysoką efektywność w hamowaniu rozwoju nicienia *Trichinella spiralis*, przy jednoczesnej stosunkowo niskiej cytotoksyczności wobec komórek żywiciela [26,48].

Arylopochodne stanowią nieliczną grupę pochodnych benzimidazolu, w których podstawnikiem w pozycjach 4-7 jest grupa węglowodorowa. Do tej grupy związków należy m. in. pochodna **34** (ryc. 25). Jest ona skutecznym antagonistą receptora TRPM8, który z powodu swojej lokalizacji oraz profilu wrażliwości może powodować zaburzenie zwane neuropatyczną allodynią zimną, objawiające się nieproporcjonalnie silnym bólem w odpowiedzi na niewielkie w normalnych warunkach uczucie zimna [49]. Istnieją także doniesienia, że receptor TRPM8 może być również celem terapeutycznym w przypadku raka prostaty, w którego komórkach zaangażowany jest w proliferacji i/lub apoptozie oraz w procesie uwalniania jonów i białek [50].

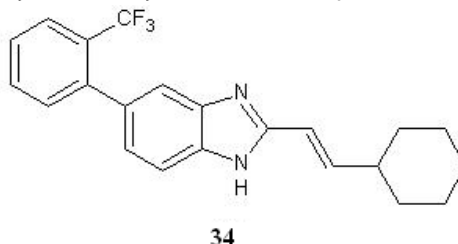
### 3.3. Karbonylo- i nitrylopochodne

Terminem „karbonylopochodne” określono związki, w których do pierścienia benzimidazolowego bezpośrednio przyłączona jest grupa karbonylowa. Obejmują one kolejny, stosunkowo liczny zbiór podstawionych w pozycjach 4-7 pochodnych benzimidazolu. Do tej grupy związków zaliczono nie tylko odpowiednie ketony, ale także kwasy karboksylowe, estry i amidy. Dodatkowo razem z karbonylopochodnymi zestawiono nitryle, będące pochodnymi kwasów karboksylowych.

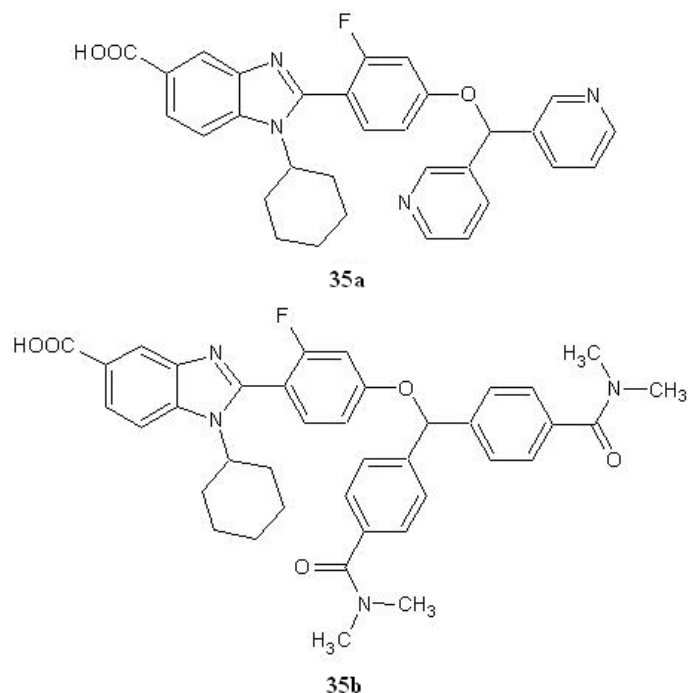
Karboksylowe pochodne **35a-b** (ryc. 26) hamują rozwój wirusa HCV odpowiedzialnego za zapalenie wątroby typu C. Inaktywują bowiem enzym NS5B RdRp (niestrukturalną RNA-zależną polimerazę RNA), pełniący główną rolę w powielaniu się wirusa. Warto zaznaczyć, że wymienione pochodne charakteryzują się stosunkowo niskim poziomem cytotoksyczności [26,51].



Ryc. 24. Wzory strukturalne związków **33a-b**.

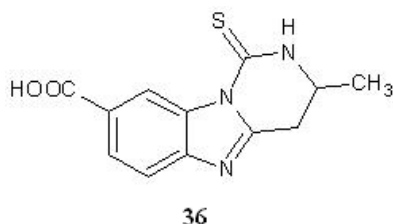


Ryc. 25. Budowa molekularna związku **34**.



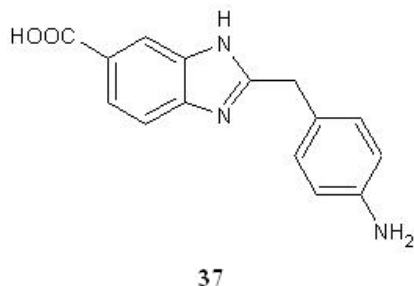
Ryc. 26. Wzory strukturalne związków 35a-b.

Pochodna **36** (ryc. 27) jest w budowie molekularnej bardzo podobna do omówionego wcześniej związku **30** i tak jak on wykazuje dobre działanie hamujące rozwój chorobotwórczego pierwotniaka *Entamoeba histolytica* [26,46].



Ryc. 27. Budowa związku 36.

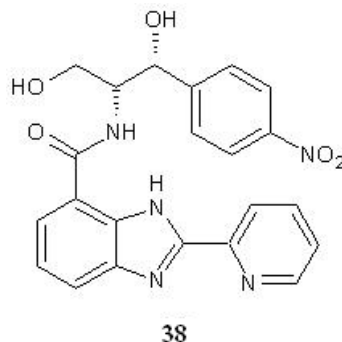
Ciekawą aktywność biologiczną wykazuje związek **37** (ryc. 28). Posiada on działanie antyoksydacyjne, obniżając poziom aktywności peroksydacji lipidowej w wątrobie oraz inaktywując O-deetylazę etoksyrezorufinową (EROD) i O-depentylazę pentoksyrezorufinową (PROD). Oba enzymy biorą udział w metabolizmie substancji endogennych i ksennobiotyków, wytwarzając przy tym reaktywne rodniki tlenowe, które niszczą struktury komórkowe. Hamowanie procesów oksydacyjnych może zapobiegać procesom niszczenia lub nawet śmierci komórki [41,52].



Ryc. 28. Wzór strukturalny związku 37.

Pierwszym przykładem w grupie amidów jest benzimidazol **38** (ryc. 29). Działa on hamująco na rozwój chorobotwórczego wirusa *Coxsackie B*, wykazując przy tym wysoką

wartość stężenia toksyczności  $TC_{50}$  wobec komórek przy jednoczesnej niskiej wartości stężenia hamującego rozwój wirusa  $IC_{50}$  [26,53].



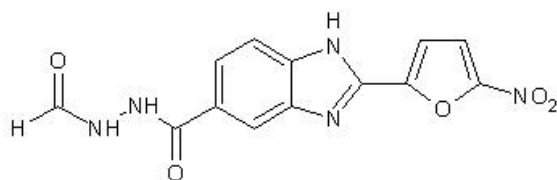
Ryc. 29. Budowa związku 38.

Aktywność biologiczną wykazują także pochodne **39a-b** (ryc. 30), które hamują rozwój zarodźca malarii z gatunku *Plasmodium berghei* poprzez hamowanie cyklizacji hematyny do  $\beta$ -hematyny oraz hamowanie proteolizy hemoglobiny prowadzącej do powstania hemu, który poprzez utlenienie przekształcany jest do hematyny [26,54,55].

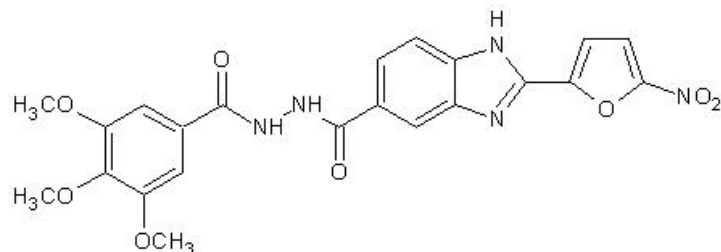
Interesującą aktywność biologiczną wykazuje także mogąca tworzyć zwitterjonową formę pochodna **40** (ryc. 31). Może ona działać przeciwzakrzepowo, ponieważ jest inhibitorem trombiny, biorącej udział w jednym z końcowych etapów krzepnięcia krwi, który polega na przekształceniu rozpuszczalnego fibrynogenu do nierozpuszczalnej, włóknistej fibryny [41,56,57].

Pochodna **41** (ryc. 32) została zidentyfikowana jako ligand dwóch receptorów serotoniny. Pierwszym z nich jest receptor 5-HT<sub>1A</sub>, zaangażowany w odczuwanie lęku, depresję, zaburzenia pamięci. Drugim jest receptor 5-HT<sub>3</sub>, podobnie jak w przypadku opisanych w punkcie 2.2 związków **BIMU-1** i **BIMU-8** [21,41].



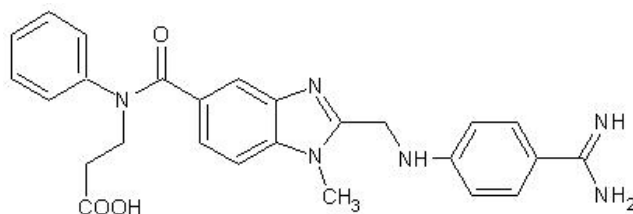


39a



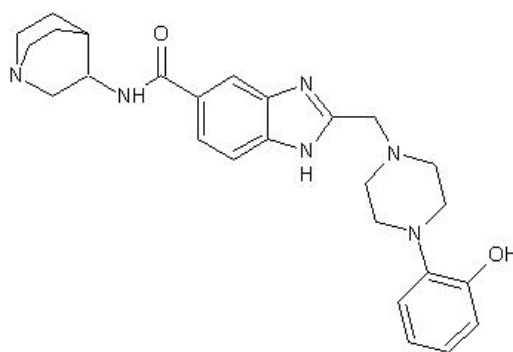
39b

Ryc. 30. Wzory strukturalne związków 39a-b.



40

Ryc. 31. Budowa związku 40.

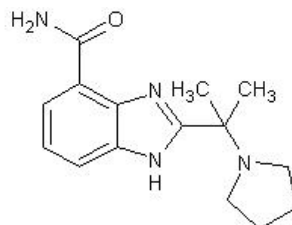


41

Ryc. 32. Wzór strukturalny związku 41.



42a



42b

Ryc. 33. Wzory strukturalne związków 42a-b.

Benzimidazole 42a-b (ryc. 33) wykazują działanie jako inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy), która wraz z produktem katalizowanej przez siebie reakcji, poli(ADP-rybozą), uczestniczy w wielu procesach komórkowych, m. in. modyfikacjach chromatyny, metabolizmie kwasów nukleinowych, regulacji transkrypcji i śmierci komórkowej.

Związki te stanowią zatem potencjalne substancje czynne o właściwościach przeciwnowotworowych oraz mogą okazać się skuteczne w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych i neurodegeneracyjnych [58-60].

Z grupy estrów, które wykazują aktywność biologiczną, można wymienić pochodne 43a-b (ryc. 34). Wykazują silne

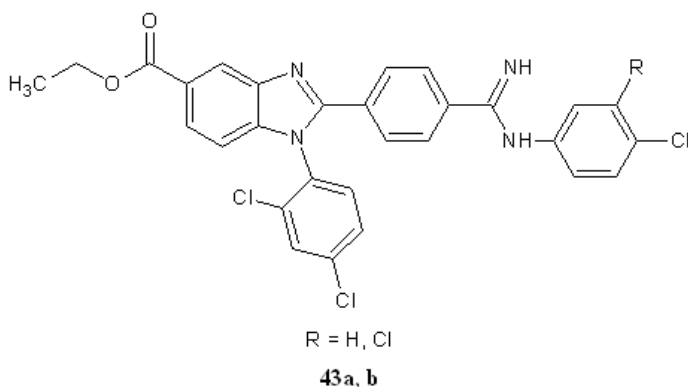
działanie hamujące wobec chorobotwórczych bakterii: *Staphylococcus aureus* (także wobec szczepów metycylinopornych), *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* oraz drożdżaka *Candida albicans* [26,61].

Rozwój mikroorganizmów hamują także pochodne **44a-b** (ryc. 35), które charakteryzują się skomplikowaną strukturą molekularną zawierającą czterocząsteczkowy pierścień azetydynowy oraz podobny do benzimidazolowego pierścień dihydroizindolowy [26].

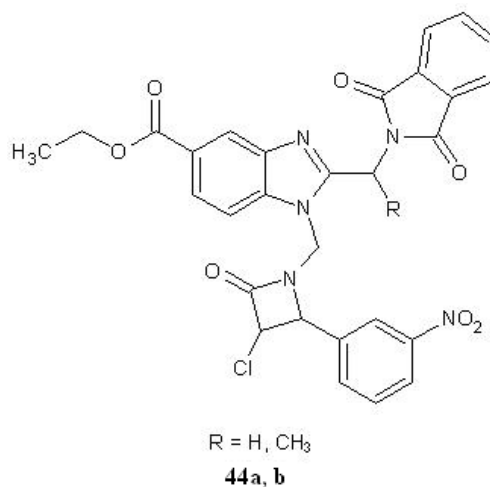
Badania nad benzimidazolami **45a-b** oraz **46** (ryc. 36) wykazały, że pochodne te są silnie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych. Pochodna **46** działa szczególnie cytotoksycznie na komórki białaczki [58,62]. Związki **46a-b** dodatkowo odznaczają się aktywnością hamującą wzrost nicienia *Brugia parangi*, będącego przyczyną pasożytniczej choroby - filariozy [41,63].

Jako przykłady ketonów można wymienić benzimidazole mające zastosowanie kliniczne, do których zalicza się **mebendazol (47a)** oraz **flubendazol (47b)** (ryc. 37). Są one stosowane w przypadku zakażenia przez nicienie, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Zaletą tych związków jest ich niska toksyczność wobec komórek żywiciela oraz szerokie spektrum działania wobec pasożytów [26]. Istnieją także doniesienia, że silnie hamują one rozwój pierwotniaków *Trichomonas vaginalis* [64] oraz *Giardia lamblia* [65].

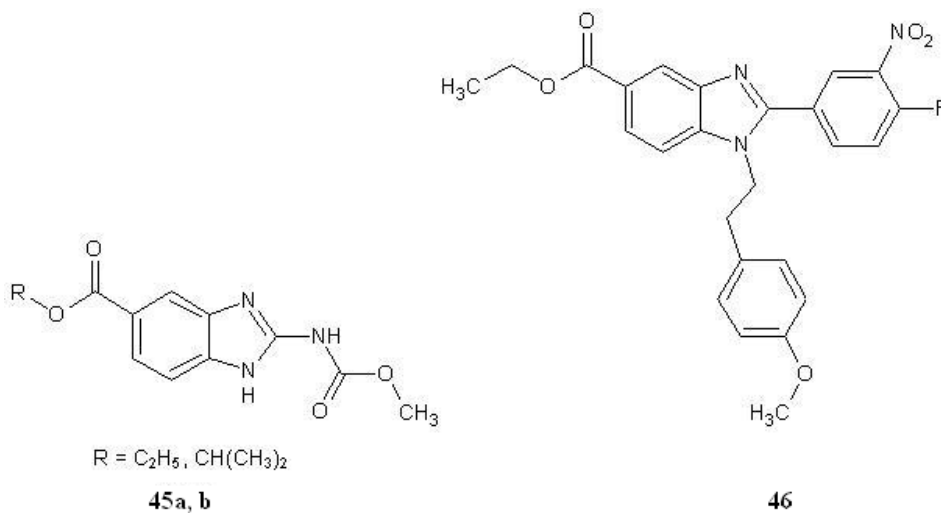
Benzimidazole podstawione w pierścieniu benzenowym grupą nitrylową stanowią nieliczną grupę związków o wyróżniającej się aktywności biologicznej. Przykładem tego rodzaju pochodnej jest związek **48** (ryc. 38), wykazujący działanie hamujące rozwój drożdżaka *Candida albicans* [26].



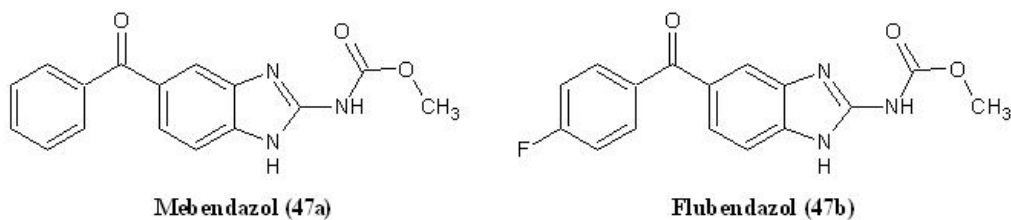
Ryc. 34. Budowa cząsteczkowa związków **43a-b**.



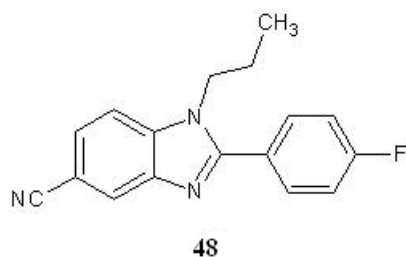
Ryc. 35. Wzory strukturalne związków **44a-b**.



Ryc. 36. Związki **45a-b** oraz **46**.



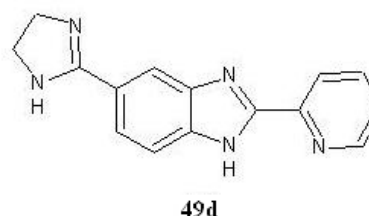
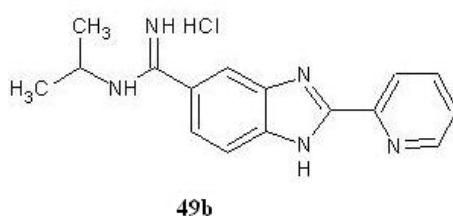
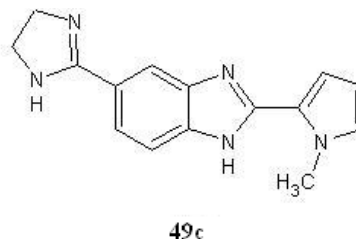
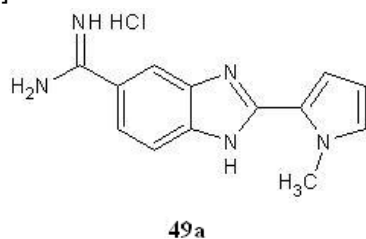
Ryc. 37. Budowa mebendazolu i flubendazolu.



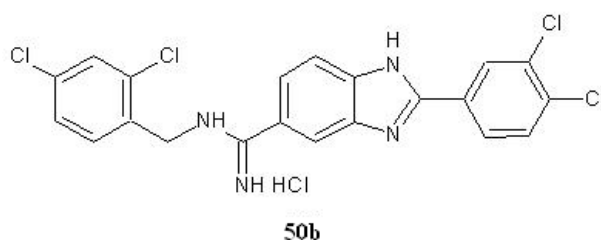
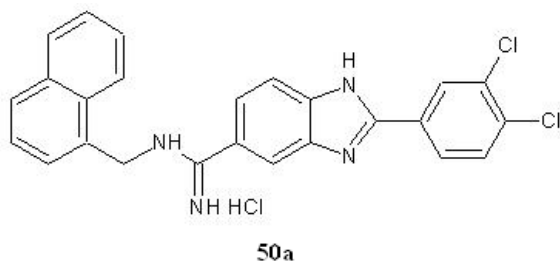
Ryc. 38. Wzór strukturalny związku 48.

### 3.4. Amidynopochodne

Amidynopochodne stanowią kolejną grupę pochodnych benzimidazolu podstawionych w pozycjach 4-7. Jako pierwsze z tej grupy benzimidazoli można wymienić związki **49a-d** (ryc. 39). Pochodne **49a-b,d** wykazują działanie przeciwwirusowe wobec adenowirusa wirusa *Coxsackie* typu B5 oraz wirusa *ECHO* typu 7. Benzimidazole **49a-b** hamują dodatkowo namnażanie się adenowirusa typu 5, zaś związki **49a-c** działają toksycznie wobec wirusa *Herpes* typu 1. Pochodne **49c-d** z grupą amidynową wbudowaną w pięcioczłonowy pierścień, oprócz aktywności przeciwwirusowej, wykazują działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych [26,66].



Ryc. 39. Budowa związków 49a-d.



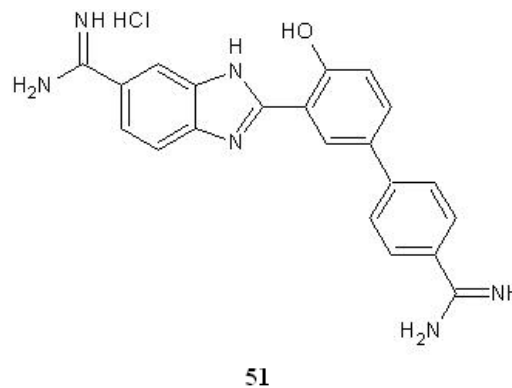
Ryc. 40. Wzory strukturalne związków 50a-b.

Pochodne **50a-b** (ryc. 40) hamują rozwój bakterii *Staphylococcus aureus*, wliczając w to także szczepy metycilinooporne [26,67].

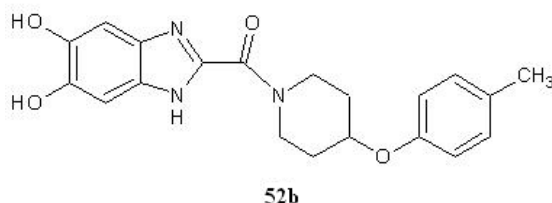
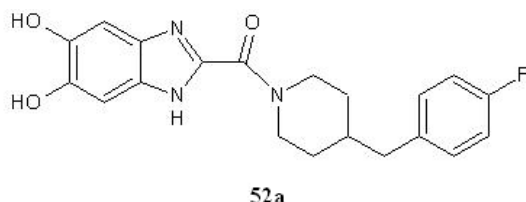
Benzimidazol **51** (ryc. 41) hamuje rozwój pasożytniczego pierwotniaka *Plasmodium falciparum*, jednego z głównych gatunków wywołujących malarię [26].

### 3.5. Hydroksylopochoodne

Kolejną, stosunkowo nieliczną grupę pochodnych benzimidazolu z podstawnikami w pierścieniu benzenowym, stanowią hydroksylopochoodne. Należą do nich pochodne **52a-b** (ryc. 42), które jako antagoniści silnie oddziałują z receptorem NMDA [44,68]. Ze względu na to, że receptor NMDA pełni funkcje w przewodzeniu synaptycznym o charakterze pobudzającym, w kontrolowaniu plastyczności synaps (mającej znaczenie w procesach myślenia i uczenia się), a także w negatywnych procesach ekscytotoksyczności mogących doprowadzić do śmierci neuronu [69], może być on celem terapeutycznym w chorobach o podłożu neurologicznym. Do takich chorób zalicza się epilepsję, niedokrwienne uszkodzenie mózgu, chorobę Parkinsona, chorobę Alzheimera, płasawicę Huntingтона oraz stwardnienie boczne zanikowe [70].



Ryc. 41. Budowa związku 51.

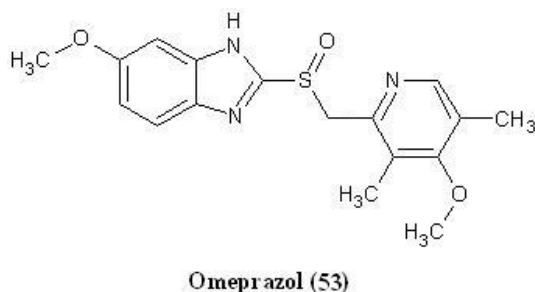


Ryc. 42. Wzory związków 52a-b.

### 3.6. Alkoksy- i fenoksypochodne

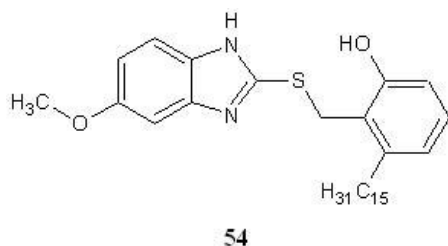
Kolejną grupę pochodnych benzimidazolu stanowią alkoksy- i fenoksypochodne, czyli związki, w których atom tlenu tworzy wiązanie eterowe pomiędzy pierścieniem benzimidazolowym i grupą alkilową (alkoksypochodne) lub aryłową (fenoksypochodne).

Znana jest większa liczba pochodnych alkoksylowych niż fenoksyliowych. Ważnym przykładem alkoksypochodnej, mającej zastosowanie kliniczne, jest **omeprazol (53)** (ryc. 43). Stosowany jest nie tylko w leczeniu wrzodów układu pokarmowego (dwunastnicy i żołądka), ale także profilaktycznie w zmniejszaniu ryzyka ich nawrotów. Dodatkowo używa się go w leczeniu nadmiernego wydzielania soku żołądkowego [41].



Ryc. 43. Budowa molekularna omeprazolu.

Kolejnym przykładem alkoksypochodnej jest benzimidazol **54** (ryc. 44), wykazujący bardzo dobrą selektywność wobec cyklooksygenazy prostaglandynowej COX2 względem COX1, a więc może znaleźć zastosowanie jako selektywny lek przeciwbólowy i przeciwzapalny [41,71]. Wybiórczość hamowania aktywności COX2 jest bardzo istotna, ponieważ o ile COX2 uczestniczy w procesach stanu zapalnego i syntezie prostaglandyn będących mediatorami uczucia bólu, to COX1 jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu.



Ryc. 44 Wzór związku 54.

Kolejnymi alkoksypochodnymi są związki **55** i **56** (ryc. 45), wykazujące dobre powinowactwo wobec receptora histaminowego H<sub>3</sub>. Zbyt duża ilość tego receptora może powodować patofizjologiczny wzrost stężenia histaminy w centralnym układzie nerwowym, a także może hamować wydzielanie innych neurotransmiterów, takich jak acetylocholina, dopamina, noradrenalina czy serotonina. Dopro-wadza to do nieprawidłowego przewodnictwa sygnałów w centralnym układzie nerwowym, co powoduje takie choroby, jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), choroba Alzheimera, otyłość, brak kontroli spożywania pokarmów, epilepsja i padaczka [41,72,73].

Związek **57** (ryc. 46) hamuje aktywność ATP-azy H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, będącej pompą potasowo-protonową regulującą pH soku żołądkowego [41,74].

Pochodne **58a-b** (ryc. 47) wykazują dobrą aktywność przeciwpadaczkową [75,76]. Względem siebie wykazują podobieństwo strukturalne. Benzimidazol **58b** jest policykliczną formą zawierającą skondensowane cztery pierścienie.

Pochodne zawierające pierścień benzimidazolowy podstawiony w pozycji 4-7 grupą fenoksyliową nie są często opisywane w literaturze. Przykładami takich pochodnych są izomeryczne związki **59a-b** (ryc. 48), wykazujące bardzo silne działanie hamujące rozwój pasożytniczych pierwotniaków, w tym *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* [26,77].

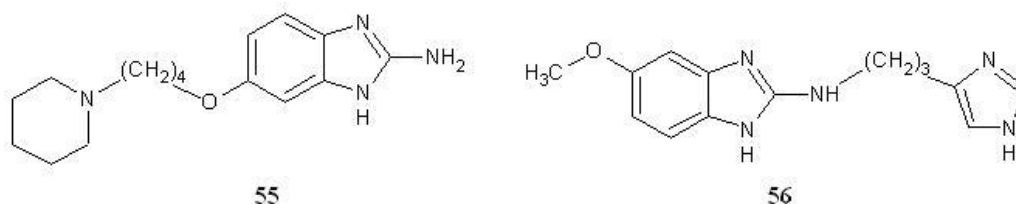
### 3.2. Tiopochodne

Analogami omówionych wcześniej alkoksy- i fenoksypochodnych są tiopochodne, w których atom tlenu zastąpiony został dwuwartościowym atomem siarki.

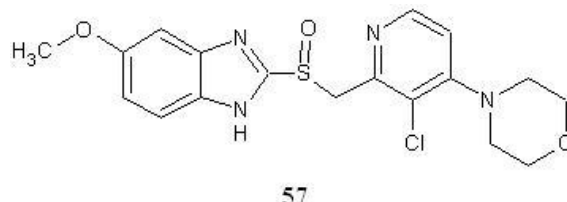
Tiopochodne benzimidazolu nie stanowią zbyt licznej grupy związków. Do tej grupy pochodnych należą stosowane klinicznie **albendazol (60a)** oraz **fenbendazol (60b)** (ryc. 49). Są one strukturalnie podobne do wspomnianych wcześniej **flubendazolu** i **mebendazolu**. Wykorzystuje się je w leczeniu różnego rodzaju helmintoz oraz chorób wywołanych przez pierwotniaki *Giardia lamblia* oraz *Trichomonas vaginalis* [26].

### 3.8. Aminopochodne

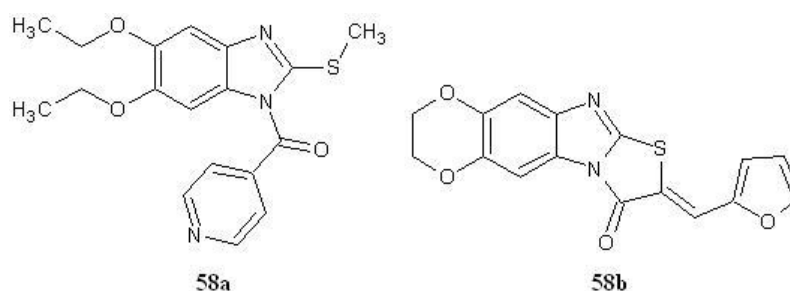
Kolejnym podstawnikiem pierścienia benzimidazolowego w pozycjach 4-7 jest grupa aminowa. Wśród aminopochodnych można wyróżnić zarówno aminy acykliczne, jak i cykliczne.



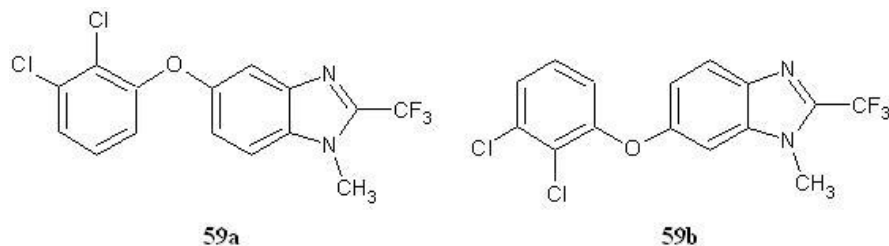
Ryc. 45. Budowa związków 55 i 56.



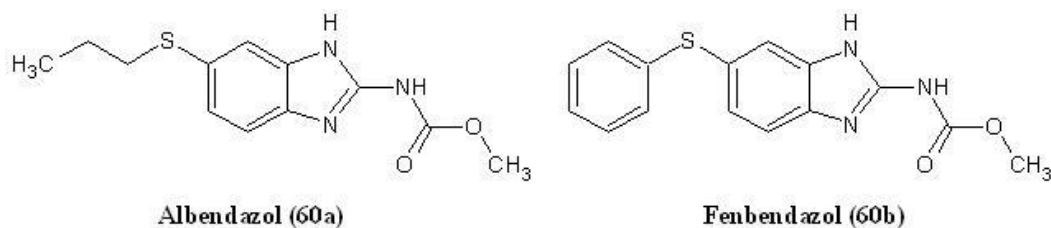
Ryc. 46. Wzór strukturalny związku 57.



Ryc. 47. Wzory cząsteczkowe związków 58a-b.



Ryc. 48. Budowa związków 59a-b.



Ryc. 49. Wzory albendazolu i fenbendazolu.

Pochodne **61a-b** (ryc. 50) wykazują dobrą aktywność antagonistyczną wobec receptora angiotensyny II, pełniącego ważną rolę w regulacji układu sercowo-naczyniowego oraz w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia krwi i odpowiedniego poziomu elektrolitów. W związku z tym wymienione substancje mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia [41,78,79].

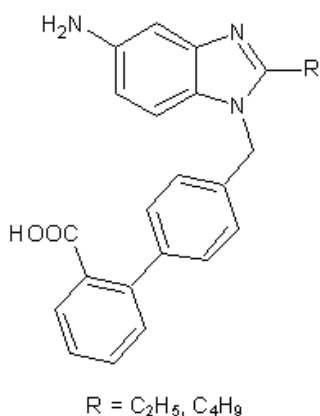
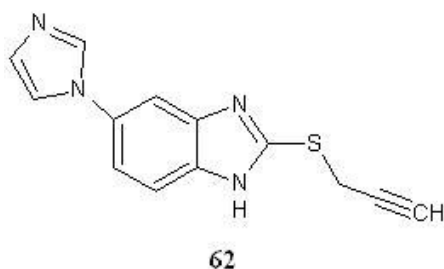
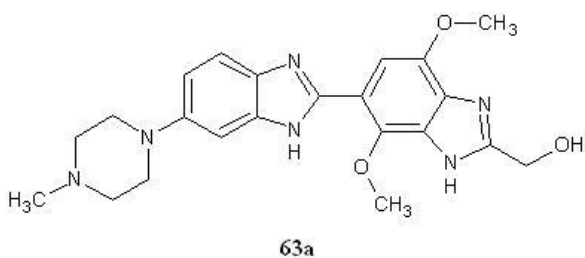
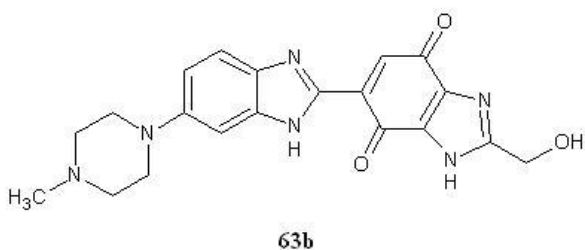
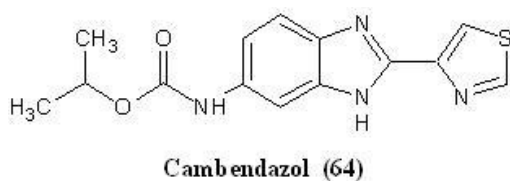
Do aktywnych biologicznie aminopochodnych należy także zawierający pierścień imidazolowy w pozycji 5 benzimidazol **62** (ryc. 51), który wykazuje działanie przeciwwrzodowe [41,80].

Pochodne **63a-b** (ryc. 52) wykazują działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych różnych linii [75].

### 3.9. Karbaminianopochodne

Grupa karbaminianowa występuje w cząsteczkach wspomnianych wcześniej **mebendazolu**, **flubendazolu**, **albendazolu** i **fenbendazolu**. Należy zaznaczyć, że w tych pochodnych występuje w pozycji 2 pierścienia benzimidazolowego.

Do benzimidazoli podstawionych w pierścieniu benzenowym grupą karbaminianową zalicza się stosowany klinicznie **cambendazol** (**64**) (ryc. 53). Związek ten wykorzystywany jest w leczeniu infekcji wywołanych przez pasożytnicze nicienie [1,58].

**61a, b**Ryc. 50. Budowa związków **61a-b**.**62**Ryc. 51. Wzór strukturalny związku **62**.**63a****63b**Ryc. 52. Wzory związków **63a-b**.

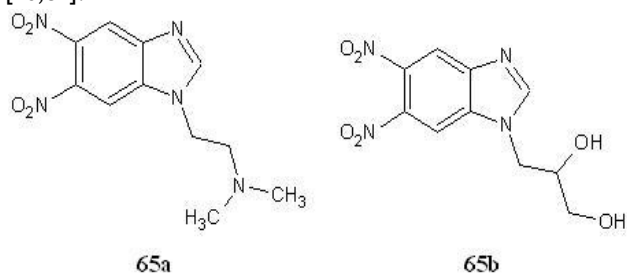
Ryc. 53. Budowa cambendazolu.

### 3.10. Nitropochodne

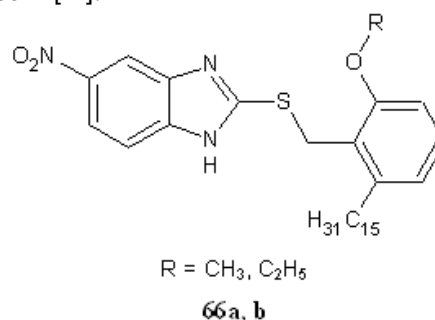
Ostatnią omawianą grupą pochodnych benzimidazolu zawierających azotowe podstawniki w pozycjach 4-7 jest grupa nitropochodnych.

Wykazano, że aktywność biologiczną posiadają pochodne **65a-b** (ryc. 54). Pochodna **65a** przy stosunkowo niskich stężeniach hamuje rozwój chorobotwórczego pierwotniaka

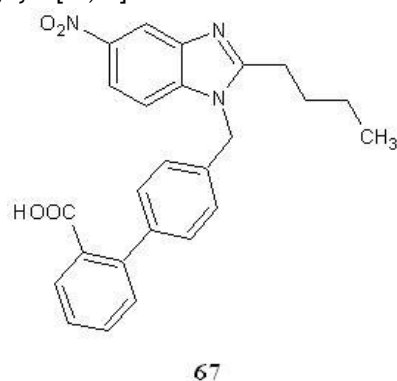
*Trichomonas vaginalis*, natomiast związek **65b** hamuje rozwój patogennych bakterii *Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus stearothermophilus* oraz *Bacillus cereus* [26,81].

Ryc. 54. Wzory związków **65a-b**.

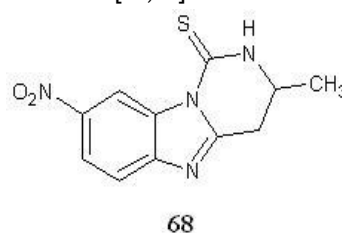
Podobnie jak związek **54**, pochodne **66a-b** (ryc. 55) są selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy prostaglandynowej COX2 [71].

Ryc. 55. Pochodne **66a-b**.

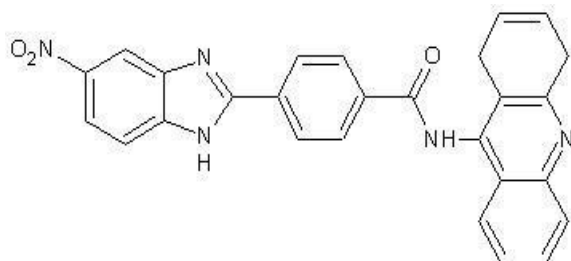
Strukturalnie i funkcjonalnie podobna do omówionych wcześniej związków **61a-b** jest pochodna **67** (ryc. 56), która także pełni funkcje efektywnych antagonistów receptora angiotensyny II [41,78].

Ryc. 56. Wzór strukturalny związku **67**.

Podobny strukturalnie do pochodnych **30** i **36**, lecz wykazujący zupełnie inną aktywność biologiczną, jest związek **68** (ryc. 57). Działa on przeciwzapalnie i w umiarkowanym stopniu przeciwbólowo [46,75].

Ryc. 57. Budowa związku **68**.

Podobną strukturę i aktywność do pochodnej **27** wykazuje związek **69** (ryc. 58). Oprócz cyklinozależnej kinazy CDK1 jest także inhibitorem cyklinozależnej kinazy CDK5 [45], która pełni kluczową rolę w wielu różnych procesach neurobiologicznych, takich jak migracja neuronowa, rozszerzenie neurytu, stymulowanie powstawania dendrytów, homeostatyczna plastyczność synaptyczna, degeneracja neuronowa, przesyłanie sygnałów przez dopaminę, a także w procesach uczenia się i zapamiętywania [82].



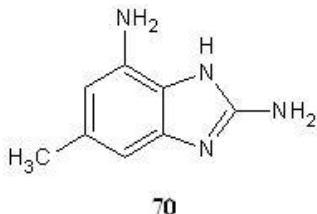
69

Ryc. 58. Wzór strukturalny związku **69**.

### 3.11. Pochodne mieszane

Terminem „pochodne mieszane” określono benzimidazole, które w pozycjach 4-7 są podstawione co najmniej dwiema różnymi grupami funkcyjnymi.

Przykładem pochodnej mieszanej jest związek **70** (ryc. 59), będący inhibitorem integrazy, pozwalającej na włączenie się DNA wirusa do DNA gospodarza. Zablockowanie tego enzymu uniemożliwia zatem namnażanie się w komórkach retrowirusów, do których należy także wirus HIV [26].



70

Ryc. 59. Budowa związku **70**.

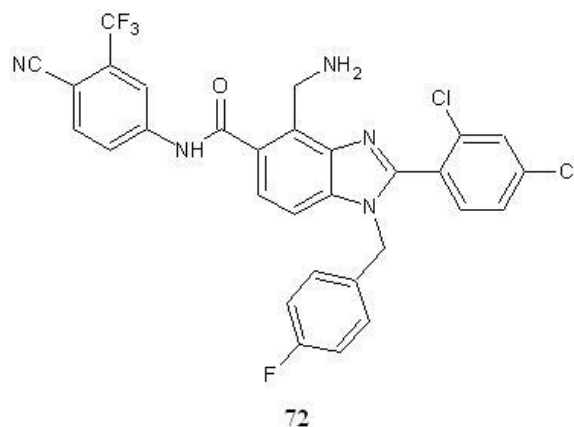
Nieznaczną aktywność biologiczną polegającą na hamowaniu wzrostu grzyba *Candida albicans* wykazuje pochodna **71** (ryc. 60) [27,83]. Warto zaznaczyć, że związek ten posiada grupę karbaminianową w pozycji 2, podobnie jak omówione wcześniej: **mebendazol**, **flubendazol**, **albendazol** i **fenbendazol**.



71

Ryc. 60. Wzór cząsteczkowy związku **71**.

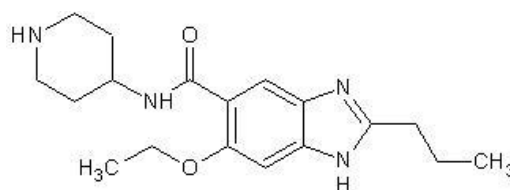
Benzimidazol **72** (ryc. 61) wykazuje umiarkowaną aktywność biologiczną polegającą na hamowaniu proliferacji komórek raka piersi [58,84].



72

Ryc. 61. Wzór strukturalny związku **72**.

Na uwagę zasługuje także pochodna **73** (ryc. 62), która wykazuje działanie przeciwwrzdowe [58,85].



73

Ryc. 62. Wzór związku **73**.

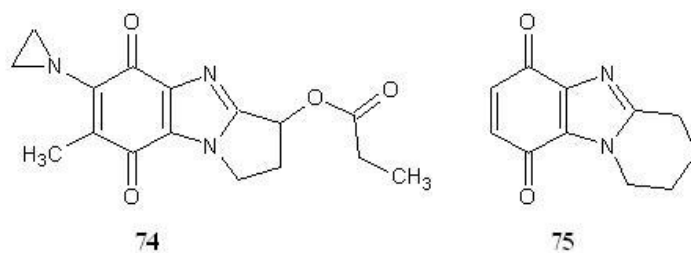
### 3.12. Pochodne o zdearomatyzowanym pierścieniu benzenowym

Do 4-7-podstawionych pochodnych benzimidazolu zaliczono także związki, w których pierścień benzenowy został poddany dearomatyzacji. Pierwszą metodą dearomatyzacji tej części układu benzimidazolowego jest przekształcenie jej do pierścienia chinonowego.

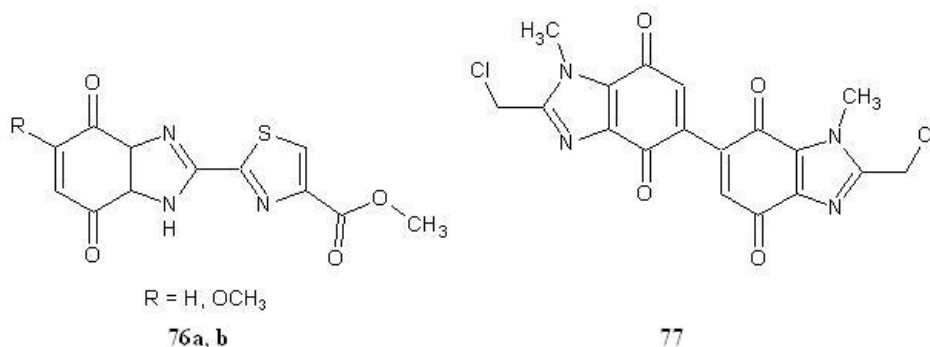
Przykładem pochodnej chinonowej jest związek **74** (ryc. 63), wykazujący aktywność cytotoksyczną wobec komórek raka jelita grubego. Mechanizm cytotoksyczności wyjaśnia się przez relaksację podwójnej helisy, a następnie chemiczne przerwanie pojedynczej nici DNA przez ugrupowanie azyrydynowe [41,86]. Cytotoksycznie działa także pochodna **75** (ryc. 63), wywierająca toksyczny wpływ na ludzkie fibroblasty skóry w warunkach niedotlenienia, jakie panują wewnątrz litych nowotworów. Dodatkową zaletą tego związku jest wysoka selektywność niszczenia komórek w warunkach niedotlenienia w odniesieniu do komórek mających dostęp do tlenu [58,87].

Pochodne **76a-b** oraz **77** (ryc. 64) wykazują cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych. Związki **76a-b** hamują wzrost komórek białaczki szpikowej [75,88], zaś związek **77** działa cytotoksycznie wobec komórek raka piersi i płuc [89]. Związek **77** ma interesującą budowę, jest bowiem dimerem dwóch układów chinonowych.

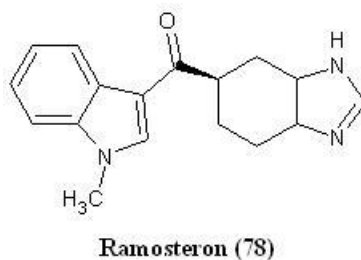
Ostatnim przedstawianym przykładem pochodnych benzimidazolu o zdearomatyzowanym pierścieniu benzenowym jest **ramosteron (78)** (ryc. 65). W tym przypadku dearomatyzacja polega nie na utworzeniu chinonu, lecz na hydrogenacji, w wyniku czego w strukturze pojawia się pierścień cykloheksanowy. Ramosteron, podobnie jak wspomniane w punkcie 2.2 **pimozyd**, **BIMU-1**, **BIMU-8** oraz pochodna **41**, jest antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. Może znaleźć zastosowanie w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS) typu biegunkowego [90].



Ryc. 63. Budowa związków 74 i 75.



Ryc. 64. Wzory związków 76a-b i 77.



Ryc. 65. Wzór strukturalny ramosteronu.

#### 4. Podsumowanie

W zależności od podstawienia pochodne benzimidazolu wykazują bardzo zróżnicowaną aktywność biologiczną, jak działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze czy przeciw pasożytnicze. W tej grupie znajdują się inhibitory enzymów, antagoniści receptorów oraz związki o innej aktywności. Powyższy przegląd literaturowy opisuje jedynie wybrane przykłady pochodnych benzimidazolu. Wybrano związki odznaczające się wysoką aktywnością biologiczną wobec czynników docelowych i podzielono je według budowy chemicznej. Na podstawie dokonanego przeglądu można wnioskować, że układ podstawionego benzimidazolu jeszcze przez długi czas będzie obiektem badań i źródłem nowych substancji leczniczych o zróżnicowanych zastosowaniach terapeutycznych.

#### 5. Wykaz skrótów

5-HT <sub>1A</sub>	ang. <i>serotonin receptor type 1A</i> , receptor serotoninowy typu 1A
5-HT <sub>3</sub>	ang. <i>serotonin receptor type 3</i> , receptor serotoninowy typu 3
5-HT <sub>4</sub>	ang. <i>serotonin receptor type 4</i> , receptor serotoninowy typu 4
ADHD	ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i> , zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

AIDS	ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i> , zespół nabytego niedoboru odporności
CDK1	ang. <i>cycline-dependent kinase type 1</i> , cyklinozależna kinaza typu 1
CDK2	ang. <i>cycline-dependent kinase type 2</i> , cyklinozależna kinaza typu 2
CDK5	ang. <i>cycline-dependent kinase type 5</i> , cyklinozależna kinaza typu 5
CK2	ang. <i>casein kinase type 1</i> , kinaza białkowa typu 2
COX1	ang. <i>cyclooxygenase type 1</i> , cyklooksygenaza prostaglandynowa typu 1
COX2	ang. <i>cyclooxygenase type 2</i> , cyklooksygenaza prostaglandynowa typu 2
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> , kwas deoksyrybonukleinowy
EROD	ang. <i>ethoxyresorufin-O-deethylase</i> , O-deetylaaza etoksyresorufinowa
GSK3	ang. <i>glycogen synthase kinase type 3</i> , kinaza syntazy glikogenowej typu 3
H <sub>1</sub>	ang. <i>histamine receptor type 1</i> , receptor histaminowy typu 1
H <sub>3</sub>	ang. <i>histamine receptor type 3</i> , receptor histaminowy typu 3
HBV	ang. <i>hepatitis type B virus</i> , wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis type C virus</i> , wirus zapalenia wątroby



	typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> , ludzki wirus niedoboru odporności
IC <sub>50</sub>	ang. <i>half maximal inhibitory concentration</i> , stężenie, przy którym substancja chemiczna obniża aktywność badanego czynnika o 50% w stosunku do próby kontrolnej
IL-6	ang. <i>interleukin type 6</i> , interleukina typu 6
IL-8	ang. <i>interleukin type 8</i> , interleukina typu 8
NK <sub>1</sub>	ang. <i>neurokinine receptor type 1</i> , receptor neurokininowy typu 1
NMDA	ang. <i>N-methyl-D-aspartic acid</i> , kwas N-metylo-D-asparaginowy
NS5B RdRp	ang. <i>non-structural RNA-dependent RNA polymerase type 5B</i> , niestrukturalna RNA-zależna polimeraza RNA typu 5B
PROD	ang. <i>penthoxyresorufin-O-depenthylase</i> , O-depentylaza pentoksyzorufinowa
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> , kwas rybonukleinowy
RSV	ang. <i>respiratory system virus</i> , wirus układu oddechowego
TC <sub>50</sub>	ang. <i>half maximal toxicity concentration</i> , stężenie, przy którym substancja chemiczna działa toksycznie wobec badanych organizmów w 50% w stosunku do grupy kontrolnej
TRPM8	ang. <i>transient receptor potential cation channel sub-family M member 8</i> , receptor chwilowego potencjału kanału kationowego, podrodzina M, człon 8
Wirus ECHO	ang. <i>enteric cytopathic human orphan virus</i> , ludzki jelitowy cytopatogeniczny wirus sierocy

## 6. Bibliografia

1. Baza PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. Cross E.M., Francis C.V., Patent: EP0708757A1.
3. Spasov A.A., Yozhitsa I.N., Bugaeva L.I., Anisimova V.A., Pharmaceutical Chemistry Journal 1999, 33(5), 232-243.
4. Kudryavtseva M.V., Bezborodkina N.N., Okovity S.V., Kudryavtsey B.N., Experimental and Toxicologic Pathology 2003, 54(4), 339-347.
5. Zarubina I.V., Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2003, 136(1), 56-58.
6. American Society of Health System Pharmacists, AHFS Drug Information 2009. Bethesda, MD. 2009, 63.
7. Zhu J., Xu W., Wang J., Ali S.F., Angulo J.A., Journal of Neurochemistry 2009, 111(3), 656-668.
8. Joukhadar C., Herranz U., Pernerstorfer T., Assandri A., Klein N., Schrolnberger C., Lackner E., Eichler H.G., Müller M. European Journal of Clinical Pharmacology 2001, 56(12), 905-910.
9. Saito H., Yamamoto N., Tomita S., Taniguchi M., Hasegawa M., Akiyama K., Kawaguchi H., Takahashi K., International Archives of Allergy and Immunology 2001, 125(Suppl.1), 22-28.
10. Binder D., Pyerin M., Schnait H., Journal of Heterocyclic Chemistry 1998, 35(4), 923-926.
11. Al-Rashood K.A., Abdel-Aziz H.A., Molecules 2010, 15(6), 3775-3815.
12. Gilman S.C., Carlson R.P., Chang J., Lewis A.J., Agents Actions 1985, 17(1), 53-59.
13. Rao A., Chimirri A., De Clercq E., Monforte A.M., Monforte P., Pannecouque C., Zappalà M., Il Farmaco 2002, 57(10), 819-823.
14. Finder R.M., Brogden R.N., Swayer R., Speight T.M., Spencer R., Avery G.S., Drugs 1976, 12(1), 1-40.
15. Opler L.A., Feinberg S.S., The Journal of Clinical Psychiatry 1991, 52(5), 221-233.
16. Munro A., Delusional Disorder: Paranoia and Related Illnesses. Cambridge University Press 1999.
17. van Vloten W.A., Dermatology Online Journal 2003, 9(2), 3.
18. Lieberman L.A., Higgins D.E., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009, 53(2), 756-764.
19. Passani M.B., Pugliese A.M., Azzurrini M., Corradetti R., British Journal of Pharmacology 1994, 112(2), 695-703.
20. Bonhaus D.W., Loury D.N., Jakeman L.B., To Z., DeSouza A., Eglon R.M., Wong E.H., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1993, 267(2), 961-970.
21. Lopez-Rodriguez M.L., Benhamu B., Morcillo J., Tejada I., Avila D., Marco I., Schiapparelli L., Frechilla D., Del Rio J., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter 2003, 13(19), 3177-3180.
22. Janeczko M., Orzeszko A., Kazimierzczuk Z., Szyszka R., Baier A., European Journal of Medicinal Chemistry 2012, 47, 345-350.
23. Najda-Bernatowicz A., Łebska M., Orzeszko A., Kopańska K., Krzywińska E., Muszyńska G., Bretner M., Bioorganic and Medicinal Chemistry 2009, 17(4), 1573-1578.
24. Battistutta R., Mazzorana M., Cendron L., Bortolato A., Sarno S., Kazimierzczuk Z., Zanotti G., Moro S., Pinna L.A., ChemBioChem: A European Journal of Chemical Biology 2007, 8(15), 1804-1809.
25. Kopańska (Zastąpiło) K., Najda A., Żebrowska J., Chomicz L., Piekarczyk J., Myjak P., Bretner M., Bioorganic and Medicinal Chemistry 2004, 12(10), 2617-2624.
26. El Rashedy, Aboul-Enein H.Y., Current Drug Therapy 2013, 8(1), 1-14.
27. Laudy A.E., Moo-Puc R., Cedillo-Rivera R., Kazimierzczuk Z., Orzeszko A., Journal of Heterocyclic Chemistry 2012, 49(5), 1059-1065.
28. Wright B.D., Shah P.N., McDonald L.J., Shaeffer M.L., Wagers P.O., Panzner M.J., Smolen J., Tagaev J., Tessier C.A., Cannon C.L., Youngs W.J., Dalton Transactions 2012, 41(21), 6500-6506.
29. Andrzejewska M., Pagano M.A., Meggio F., Brunati A.M., Kazimierzczuk Z., Bioorganic and Medicinal Chemistry 2003, 11(18), 3997-4002.
30. Schneider C.C., Kartarius S., Montenarh M., Orzeszko A., Kazimierzczuk Z., Bioorganic and Medicinal Chemistry 2012, 20(14), 4390-4396.
31. De Clercq E., Naesens L., Journal of Clinical Virology 2006, 37(suppl. 1), S82-S86.
32. Gurrinder S., Maninderjit K., Mohan C., International Research Journal of Pharmacy 2013, 4, 82-87.
33. Li Y.-F., Wang G.-F., He P.-L., Huang W.-G., Zhu F.-H., Gao H.-Y., Tang W., Luo Y., Feng C.-L., Shi L.-P., Ren Y.-D., Lu W., Zuo J.-P., Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49(15), 4790-4794.
34. He Y., Wu B., Yang J., Robinson D., Risen L., Ranken R., Blyn L., Sheng S., Swayze E.E., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2003, 13(19), 3253-3256.
35. He Y., Yang J., Wu B., Risen L., Swayze E.E., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(5), 1217-1220.
36. Walia R., Hedaitullah M., Naaz S.F., Iqbal K., Lamba H.S., International Journal of Research Pharmacy and Chemistry 2011, 1(3), 565-574.
37. Tunçbilek M., Kiper T., Altanlar N., European Journal of Medicinal Chemistry 2009, 44(3), 1024-1033.
38. Valdez J., Cedillo R., Hernandez-Campos A., Yopez L., Hernandez-Luis F., Navarrete-Vazquez G., Tapia A., Cortes R., Hernandez M., Castillo R., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2002, 12(16), 2221-2224.
39. Ören I., Temiz Ö., Yalçın İ., Şener E., Altanlar N., European Journal of Pharmaceutical Sciences 1998, 7(2), 153-160.
40. Yıldız-Oren I., Yalçın I., Aki-Sener E., Ucarturk N., European Journal of Medicinal Chemistry 2004, 39(3), 291-298.
41. Sivakumar R., Pradeepchandran R., Jayaveera K.N., Kumarnallasivan P., Vijaianand P.R., Venkatnarayanan R., International Journal of Pharmaceutical Research 2011, 3, 19-31.
42. Alpan A.S., Gunes S.H., Topcu Z., Acta Biochimica Polonica 2007, 54(3), 561-565.

43. Martinez A., Castro A., Dorronsoro I., Alonso M., *Medicinal Research Reviews* 2002, 22(4), 373-384.
44. Pathak D., Siddiqui N., Bhargu B., Ahsan W., Alam M.S., *Der Pharmacia Lettre* 2010, 2(2), 27-34.
45. Sondhi S.M., Singh N., Kumar A., Lozach O., Meijer L., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14(11), 3758-3765.
46. Sondhi S.M., Rajvanshi S., Johar M., Bharti N., Azam A., Singh A.K., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 37(10), 835-843.
47. Andries K., Moeremans M., Gevers T., Willebrords R., Sommen C., Lacrampe J., Janssens F., Wyde P.R., *Antiviral Research* 2003, 60(3), 209-219.
48. Mavrova A., Anichina K.K., Vuchev D.I., Tsenov J.A., Denkova P.S., Kondejha M.S., Micheva M.K., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 41(12), 1412-1420.
49. Calvo R.R., Meegalla S.K., Parks D.J., Parsons W.H., Ballentine S.K., Lubin M.L., Schneider C., Colburn R.W., Flores C.M., Player M.R., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2012, 22(5), 1903-1907.
50. Hang L., Barritt G.J., *Cancer Research* 2004, 64(22), 8365-8373.
51. Ishida T., Suzuki T., Hirashima S., Mizutani K., Yoshida A., Ando I., Ikeda S., Adachi T., Hashimoto H., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16(7), 1859-1863.
52. Can-Eke B., Puskullu M.O., Buyukbingol E., Iscan M. *Chemico-Biological Interactions* 1998, 113(1), 65-77.
53. Xue F., Luo X., Ye C., Ye W., Wang Y., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2011, 19(8), 2641-2649.
54. Camacho J., Barazarte A., Gamboa N., Rodrigues J., Rojas R., Vaisberg A., Gilman R., Charris J., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2011, 19(6), 2023-2029.
55. Egan T.J., Ncokazi N.K., *Journal of Inorganic Biochemistry* 2005, 99(7), 1532-1539.
56. Huel N.H., Nar H., Pripke H., Ries U., Stassen J.-M., Wienen W., *Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45(9), 1757-1766.
57. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L., *Biochemia, Wydawnictwo Naukowe PWN; Warszawa* 2007.
58. Kedar M.S., Dighe N.S., Pattan S.R., Musmade D.S., Thakur D., Bhosale M., Gaware V.M., *Der Pharma Chemica* 2010, 2(2), 249-256.
59. Zhu G., Gandhi V.B., Gong J., Thomas S., Luo Y., Liu X., Shi Y., Klinghofer V., Johnson E.F., Frost D., Donawho C., Jarvis K., Bouska J., Marsh K.C., Rosenberg S.H., Giranda V.L., Penning T.D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18(14), 3955-3958.
60. Kiliańska Z.M., Żotnierz J., Węsierska-Gądek J., *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2010, 64, 344-363.
61. Özden S., Atabey D., Yıldız S., Hakan Göker, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2005, 13(5), 1587-1597.
62. Gowda N.R.T., Kavitha C.V., Chiruvella K.K., Joy O., Rangappa K.S., Raghavan S.C., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19(16), 4594-4600.
63. Ram S., Wise D.S., Wotring L.L., McCall J.W., Townsend L.B., *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35(3), 539-547.
64. Sears S.D., O'Hare J., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988, 32(1), 144-146.
65. Cedillo-Rivera R., Munoz O., *Journal of Medical Microbiology* 1992, 37, 221-224.
66. Starčević K., Kralj M., Ester K., Sabol I., Grce M., Pavelić K., Karminski-Zamola G., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15(13), 4419-4426.
67. Göker H., Özden S., Yıldız S., Boykin D.W., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2005, 40(10), 1062-1069.
68. Borza I., Kolok S., Gere A., Nagy J., Fodor L., Galgóczy K., Fetter J., Bertha F., Ágai B., Horváth C., Farkas S., Domány G., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16(17), 4638-4640.
69. Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M., *Current Opinion in Neurobiology* 2001, 11(3), 327-335.
70. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F., *Pharmacological Reviews* 1999, 51(1), 7-61.
71. Paramashivappa R., Kumar P.P., Rao P.V.S., Rao A.S., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2003, 13(4), 657-660.
72. Rivara M., Zuliani V., Cocconcelli G., Morini G., Comini M., Rivara S., Mor M., Bordini F., Barocelli E., Ballabeni V., Bertoni S., Plazzi V.P., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14(5), 1413-1424.
73. Mor M., Bordini F., Silva C., Rivara S., Zuliani V., Vaccondio F., Rivara M., Barocelli E., Bertoni S., Ballabeni V., Magnanini F., Impicciatore M., Plazzi P.V., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004, 12(4), 663-674.
74. Ife R.J., Dyke C.A., Keeling D.J., Meenan E., Meeson M.L., Parsons M.E., Price C.A., Theobald C.J., Underwood A.H., *Journal of Medicinal Chemistry* 1989, 32(8), 1970-1977.
75. Alamgir M., Black D. S. C., Kumar N., *Topics in Heterocyclic Chemistry* 2007, 9, 87-118.
76. Labanauskas L.K., Brukštus A.B., P. G. Gaidelis P.G., V. A. Buchinskaite V.A., Udrenaitė E.B., Daukšas V.K., *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2000, 34, 253-255.
77. Hernández-Luis F., Hernández-Campos A., Castillo R., Navarrete-Vázquez G., Soria-Arteche O., Hernández-Hernández M., Yépez-Mulia L., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010, 45(7), 3135-3141.
78. Bali A., Bansal Y., Sugumaran M., Saggi J.S., Balakumar P., Kaur G., Bansal G., Sharma A., Singh M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(17), 3962-3965.
79. Kumar J.R., Jawahar J.L., Pathake D.P., *Journal of Chemistry* 2006, 3(4), 278-285.
80. Bru-Magniez N., Gungor T., Lacrampe J., Launay M.-J., Patent: EP0385850A2.
81. Kazimierzczuk Z., Upcroft J.A., Upcroft P., Górka A., Starościak B., Laudy A., *Acta Biochimica Polonica* 2002, 49(1), 185-195.
82. Jessberger S., Aigner S., Clemenson G.D., Toni N., Lie D.C., Karalay Ö., Overall R., Kempermann G., Gag F.H., *PLOS Biology* 2008, 6(11), 2465-2475.
83. Kuş C., Altanlar N., *Turkish Journal of Chemistry* 2003, 27, 35-39.
84. Thimmegowda N.R., Swamy S.N., Kumar C.S.A., Kumar Y.C.S., Chandrappa S., Yip G.W., Rangappa K.S., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18(1), 432-435.
85. Srinivasulu G., Reddy P.P., Hegde P., Chakrabarti R., *Heterocyclic Communications* 2005, 11(1), 23-28.
86. Islam I., Skibo E.B., Dorr R.T., Alberts D.S., *Journal of Medicinal Chemistry* 1991, 34(10), 2954-2961.
87. Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., Leech D., O'Shaughnessy J., Carty M.P., Aldabbagh F., *Chemistry - A European Journal* 2007, 13(11), 3218-3226.
88. Garuti L., Roberti M., Pession A., Leoncini E., Hrelia S., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2001, 11(24), 3147-3149.
89. Gellis A., Kovacic H., Boufatah N., Vanelle P., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 43(9), 1858-1864.
90. Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M., *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2013, 9(4), 403-421.