



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS DERIVADOS DEL
BENCIMIDAZOL**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

MARIO ALFONSO FLORES AGUILAR

MÉXICO, D.F.

2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

VOCAL: Profesor: FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS

SECRETARIO: Profesor: ELENA GUADALUPE RAMÍREZ LÓPEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: RUBÉN ANTONIO ROMO MANCILLAS

2° SUPLENTE: Profesor: ADRIÁN KEMISH LÓPEZ RODRÍGUEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
LABORATORIO 122, CONJUNTO E**

ASESOR DEL TEMA:

DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS

SUSTENTANTE:

MARIO ALFONSO FLORES AGUILAR

Índice

1. Introducción	4
2. Justificación	5
3. Objetivos	6
4. Química	7
5. Actividades biológicas	
5.1 Anticonvulsivante	9
5.2 Antidiabética	13
5.3 Antihipertensiva	16
5.4 Antiinflamatoria	20
5.5 Antimicrobiana	24
5.6 Antiviral	28
5.7 Antioxidante	32
5.8 Antiparasitaria	36
5.9 Antitumoral	40
6. Conclusiones	44
7. Bibliografía	45

1. Introducción

El bencimidazol es un sistema aromático fusionado, donde un anillo de benceno se acopla en las posiciones 4 y 5 de un anillo de imidazol. Posee características ácidas y básicas. El grupo NH es fuertemente ácido y débilmente básico. Además, tiene la capacidad de formar sales. Los bencimidazoles con grupos NH no sustituidos exhiben un rápido tautomerismo prototrópico, el cual resulta en un equilibrio de las mezclas de los compuestos asimétricamente sustituidos.¹

El núcleo de bencimidazol es un motivo estructural útil para el desarrollo de moléculas de interés farmacéutico o biológico. Los derivados de bencimidazol apropiadamente sustituidos han encontrado diferentes aplicaciones terapéuticas, como antihipertensivos, antivirales, antitumorales, antiparasitarios, antiinflamatorios, antioxidantes, antimicrobianos, etc. A pesar de que las siete posiciones del bencimidazol pueden estar sustituidas con una variedad de entidades químicas, la mayoría de los compuestos biológicamente activos tienen grupos funcionales en las posiciones 1, 2 y/o 5 (o 6). En consecuencia, los compuestos pueden estar mono-, di- o tri- sustituidos. La optimización de las estructuras basadas en el bencimidazol ha dado lugar a diversos fármacos que se encuentran actualmente en el mercado, tales como el omeprazol (inhibidor de la bomba de protones), pimobendan (ionodilator), telmisartán (antihipertensivo) y mebendazol (antihelmíntico). En el presente trabajo, los diferentes derivados del bencimidazol que se han diseñado, sintetizado y evaluado se han categorizado con base en sus actividades biológicas.^{1, 2}

2. Justificación

La presencia de diferentes sustituyentes alrededor del núcleo de bencimidazol ha proporcionado un amplio espectro de actividades terapéuticas que ha sido revisado por varios autores.¹⁻⁴ Sin embargo, debido al rápido desarrollo de nuevos fármacos en base al bencimidazol, muchos informes de investigación se han generado en un espacio corto de tiempo. Por lo tanto, hay una necesidad de recopilar la información más reciente para comprender el estado actual del núcleo de bencimidazol en la investigación en Química Medicinal.

3. Objetivo

Presentar una revisión de los artículos de cada año con el mayor número de citas del período 2008-2013, sobre las diferentes aplicaciones terapéuticas de los derivados del bencimidazol.

4. Química

Tradicionalmente, los bencimidazoles se han preparado más comúnmente a partir de la reacción de 1,2-diaminobencenos con ácidos carboxílicos bajo condiciones de reacción de deshidratación, utilizando ácidos fuertes tales como ácido polifosfórico, ácido clorhídrico, ácido bórico o ácido *p*-toluenosulfónico. Sin embargo, el uso de reactivos más suaves, en particular ácidos de Lewis, arcillas inorgánicas o ácidos minerales ha mejorado tanto el rendimiento como la pureza de esta reacción. Asimismo, una variedad de bencimidazoles también podrían ser producidos a través del acoplamiento de 1,2-diaminobencenos con derivados de ácidos carboxílicos como nitrilos, imidatos, ortoésteres, anhídridos o lactonas.

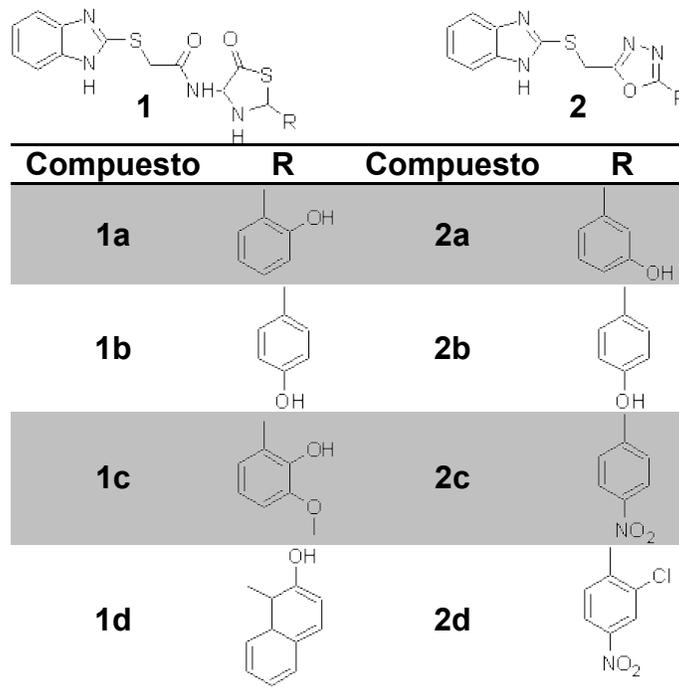
Por otro lado, la síntesis de bencimidazoles a través de la condensación de 1,2-diaminobencenos con aldehídos requiere un reactivo oxidante para generar el núcleo de bencimidazol. Varios reactivos oxidantes, tales como nitrobenzono, benzoquinona, metabisulfito de sodio, óxido de mercurio, tetraacetato de plomo, yodo, acetato de cobre (II), sulfonatos de perfluorooctano indio, sulfonatos de perfluorooctano iterbio e incluso el aire, se han empleado para este propósito. Varios bencimidazoles sustituidos se han sintetizado en muy buenos rendimientos bajo condiciones libres de disolvente en la presencia de cloruro de titanio (IV) como catalizador. El método es aplicable a la mayoría de aldehídos aromáticos, insaturados, alifáticos y a 1,2-diaminobencenos sustituidos sin diferencias significativas¹.

Alternativamente, los bencimidazoles también se han preparado a partir de 2-nitroanilidas, en un proceso de dos pasos. En la primera etapa, el grupo nitro se reduce usando uno de muchos posibles reactivos (como zinc, hierro, cloruro de estaño (II), hidrógeno o níquel Raney). El segundo paso implica la formación del anillo del derivado de 2-aminoanilida, ya sea con un ácido carboxílico o un aldehído. Sin embargo, este procedimiento requiere a veces reacciones múltiples para preparar las anilidas de partida, dando como resultado rendimientos y pureza comprometidos¹.

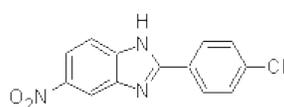
5. Actividades biológicas

5.1 Anticonvulsivante

Un grupo de 4-tiazolidonas y 1,3,4-oxadiazoles con una parte 2-mercapto bencimidazol fueron sintetizados. Los derivados se evaluaron *in vivo* para su actividad anticonvulsivante mediante el modelo de convulsiones por electrochoque máximo (MES) y su actividad antidiabética con la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT). Los compuestos **1a**, **1b**, **1c** y **1d** tuvieron una actividad significativa para reducir las convulsiones tónico-clónicas comparadas con el grupo control. Mientras que los derivados **2a**, **2b**, **2c** y **2d** mostraron una actividad excelente en comparación con la glibenclamida (Shingalapur *et al.*, 2010).

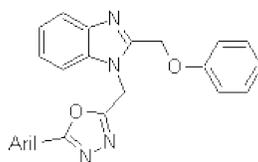


Se identificó una nueva serie de derivados benzotriazina como ligandos del receptor GABA_A. Mediante la combinación de diversos descriptores físicoquímicos, electrónicos, estéricos y termodinámicos se generó un modelo matemático para determinar la correlación cuantitativa entre la afinidad de unión y las características estructurales. La correlación entre estas propiedades y la actividad anticonvulsiva se utilizó para sintetizar compuestos que poseen actividad anticonvulsiva potente. Entre ellos, el derivado **3a** mostró la máxima actividad en los modelos de convulsiones por electrochoque máximo (MES) y pentilentetrazol (PTZ) (Jain *et al.*, 2010).



3a

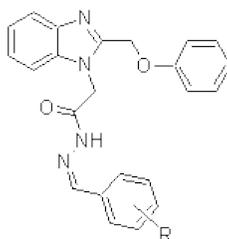
Una serie de bencimidazoles que contiene 1,3,4-oxadiazoles fueron sintetizados mediante métodos asistidos por microondas y evaluados para determinar su actividad anticonvulsiva y antibacteriana. El compuesto **4a** fue equipotente respecto al estándar fenitoína (100%) en dosis equimolar. Los derivados **4b**, **4c** y **4d** mostraron una protección igual de 83.33% en el modelo de electrochoque máximo. Por otro lado, los estudios revelaron que los productos **4e**, **4f** y **4g** mostraron 80% de inhibición contra *E. coli* y *S. aureus* a una concentración de 200 mcg/mL (Jha *et al.*, 2010).



4

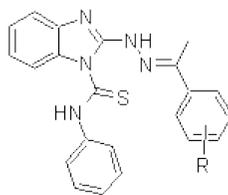
Compuesto	Aril	Compuesto	Aril
4a	2-bromofenil	4e	4-metilfenil
4b	2-clorofenil	4f	4-clorofenil
4c	4-bromofenil	4g	4-piridinil
4d	3,4-dimetoxifenil		

Se identificó el efecto anticonvulsivante de una serie de derivados de acetohidrazidas. Los compuestos **5a** y **5b** mostraron una actividad anticonvulsivante potente y menor neurotoxicidad en comparación con los fármacos de referencia (fenitoína y etosuximida), ya que los grupos NO₂ y F tienen mayor capacidad electroattractora que otros sustituyentes. Además, el índice de protección de estos dos compuestos fue mejor que el de los estándares (Shaharyar *et al.*, 2011).



5a, R = 4-F; **5b**, R = 4-NO₂

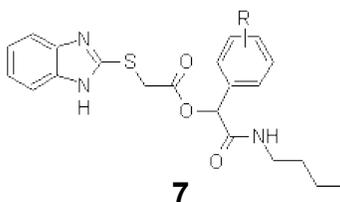
Una nueva serie de derivados de carbotioamidas fue diseñada y sintetizada. Los compuestos fueron evaluados mediante los modelos de convulsiones por electrochoque máximo (MES) y pentilentetrazol subcutáneo (scPTZ). Entre los productos estudiados, **6a**, **6b**, **6c**, y **6d** mostraron su habilidad para disminuir las convulsiones tónico-clónicas a las dosis más bajas de 30 y 60 mg/kg en el ensayo MSE. Los derivados **6e**, **6b**, **6f** y **6d** fueron activos en el modelo scPTZ a dosis de 30 mg/kg, y los compuestos **6g**, **6h** y **6c** a dosis de 60 mg/kg. Finalmente, en el estudio de neurotoxicidad los compuestos **6i**, **6j**, **6g**, **6e**, **6b**, **6h**, **6c** y **6d** no presentaron impedimento mínimo motor. Los derivados **6a**, **6k**, **6l** y **6m** mostraron algún signo de neurotoxicidad, pero fueron menos tóxicos que el fármaco de referencia fenitoína (Bhrigu *et al.*, 2012).



6

Compuesto	R	Compuesto	R
6a	H	6h	4-NO ₂
6b	2-Cl	6i	4-NH ₂
6c	3-Br	6j	3-OH
6d	4-OCH ₃	6k	4-HO
6e	4-F	6l	3-NO ₂
6f	4-Cl	6m	2,5 di-OH
6g	4-Br		

Una serie de nuevos derivados de bencimidazol basados en un enlace carbonil-amida fueron sintetizados a temperatura ambiente vía la reacción de Passerini. Todos los compuestos fueron evaluados para sus actividades biológicas potenciales: antiinflamatoria, antidiabética y anticonvulsivante. De acuerdo con los resultados, los productos **7a** y **7b** fueron los antiinflamatorios más potentes. La evaluación antidiabética mediante la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) indicó que los derivados **7g**, **7c**, **7d**, **7e**, **7a** y **7f** tuvieron una actividad mayor que el fármaco de referencia glibenclamida. Todos los compuestos mostraron un efecto de protección en los modelos de convulsiones, por ejemplo, en MSE (máximo electrochoque), los productos **7g**, **7h**, **7i**, **7a** y **7b** emergieron como los compuestos más activos sin presentar neurotoxicidad (Shaikh *et al.*, 2012).

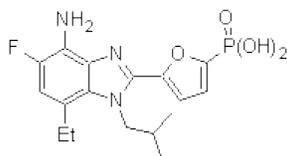


7

Compuesto	R	Compuesto	R
7a	2-Cl	7f	2,4-NO ₂
7b	4-Cl	7g	H
7c	4-CH ₃	7h	2-NO ₂
7d	4-OCH ₃	7i	4-NO ₂
7e	4-C ₂ H ₅		

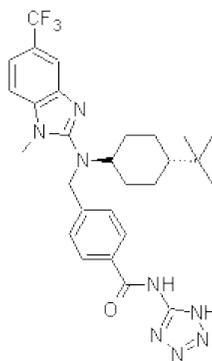
5.2 Antidiabética

Se reportó el diseño basado en la estructura de inhibidores potentes de la enzima fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa) que interactúan con el sitio de unión de AMP, comúnmente empleado por la naturaleza para la regulación alostérica de enzimas que controlan la producción y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. El bencimidazol con un residuo de ácido fosfónico, **8**, inhibió la FBPasa humana (CI_{50} = 90 nM) 11 veces más que el AMP, y exhibió una alta especificidad por el sitio de unión del AMP en la FBPasa. El derivado **8** también inhibió la FBPasa en los hepatocitos primarios de rata y, por consecuencia, resultó en la inhibición, dependiente de la concentración, de la vía de la gluconeogénesis (Erion *et al.*, 2007).



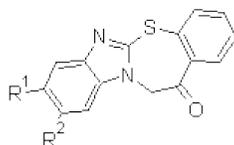
8

Se descubrió y optimizó una serie de aminobencimidazoles como antagonistas potentes y selectivos del receptor de glucagón. El compuesto **9**, presentó propiedades farmacocinéticas moderadas en múltiples especies preclínicas y un perfil sin efectos colaterales favorable. El derivado administrado por vía oral fue eficaz en el bloqueo de la producción de glucosa, mediada por glucagón, en ratones transgénicos hGCGR y en monos rhesus a una dosis de 3 mg/kg. Además, la administración oral crónica a ratones hGCGR con hiperglucemia, inducida por una dieta con alto contenido de grasa, produjo reducciones significativas en los niveles de glucosa en la sangre, proporcionando un ajuste casi completo en comparación con los controles sin dieta grasa a una dosis de 30 mg/kg/día (Kim *et al.*, 2008).



9

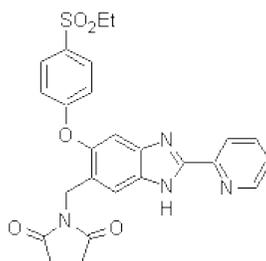
Se prepararon diversos compuestos bencimidazolo[2,1-*b*]benzo[*e*]tiazepin-5(10H)-onas sustituidos mediante la reacción de derivados bencimidazol mercapto con cloruro de 2-clorometilbenzoilo como componente de acoplamiento. Sus propiedades antioxidantes fueron evaluados por varios métodos: atrapamiento del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH), ensayo de poder reductor (FRAP) y la inhibición de la peroxidación lipídica. En el método de DPPH, **10b** exhibió una actividad mayor que el compuesto de referencia trolox. En los ensayos de poder reductor e inhibición de la peroxidación lipídica, el compuesto **10a** fue más activo que **10b**, similar al trolox. También se determinó el efecto antidiabético en ratas tratadas con estreptozotocina, y los resultados se correlacionaron con las propiedades antioxidantes de los derivados. El producto **10a** fue el compuesto más activo en los experimentos *in vivo* (Rastkari *et al.*, 2008).



10a, R¹=H, R²=H; **10b**, R¹=H, R²=OH

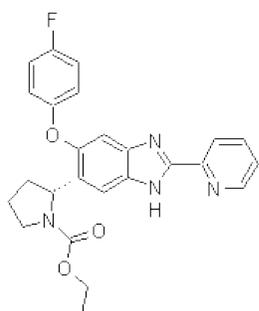
Se identificó y optimizó una serie de activadores potentes de la glucocinasa (GK). Entre los compuestos, el derivado succinimida **11** demostró un efecto significativo en la reducción de la glucosa en el modelo OGTT (oral glucose tolerance test) en ratas a una concentración de 1 mg/kg po, y mostró un perfil farmacocinético

aceptable en perros beagle. Además, el análisis cristalográfico de rayos X del complejo proteico **11**/GK reveló el modo de unión de este nuevo activador que se une al sitio alostérico de la enzima GK (Takahashi *et al.*, 2009).

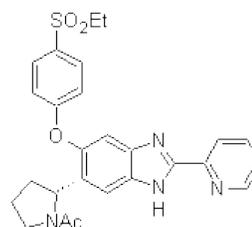


11

Se describió la síntesis y la relación estructura actividad (SAR) de nuevos activadores de la enzima glucocinasa. La modificación sistemática del compuesto líder **12a**, identificado mediante un análisis de cernimiento de alta eficiencia (HTS), llevó al descubrimiento de un activador potente y metabólicamente estable de la glucoquinasa, **12b(R)**, el cual también demostró una significativa eficacia hipoglucemiante *in vivo* en el modelo de rata OGTT (oral glucose tolerance test) (Ishikawa *et al.*, 2009).



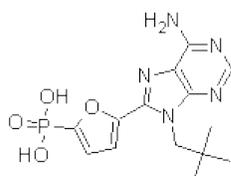
12a



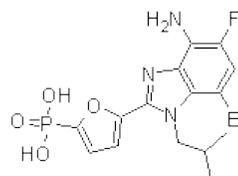
12b(R)

Se utilizó un enfoque de diseño de fármacos basado en la estructura para mejorar la potencia y el perfil de selectividad de una serie de fosfonatos de purina como inhibidores de la enzima FBPasa (fructosa-1,6-bisfosfatasa). Los reemplazos de los dos átomos N^1 y N^3 por átomos de carbono en el núcleo de purina produjeron

nuevos análogos de bencimidazol con actividad inhibitoria similar a los análogos de la serie de purina. La optimización de la nueva serie bencimidazólica llevó al descubrimiento de varios análogos con valores de $Cl_{50} < 100$ nM, lo que representó una mejora significativa sobre la serie de purina (**13a**, $Cl_{50} = 0.8$ μ M). El compuesto **13b** emergió como el inhibidor líder con base en su potente inhibición de la FBPasa de hígado humano ($Cl_{50} = 55$ nM), especificidad enzimática, potente inhibición de la producción de glucosa en hepatocitos primarios de rata ($DE_{50} = 3,5$ μ M) y una significativa disminución de los niveles de glucosa (64%) en ratas normales en ayunas. La evaluación del derivado **13b** en ratas diabéticas obesas Zucker (ZDF) demostró por primera vez que los inhibidores de la FBPasa podrían reducir significativamente los niveles de glucosa en un modelo animal de diabetes tipo 2 (Dang *et al.*, 2010).



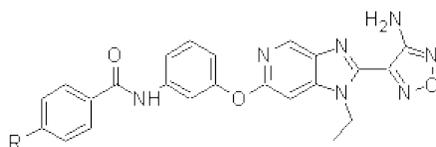
13a



13b

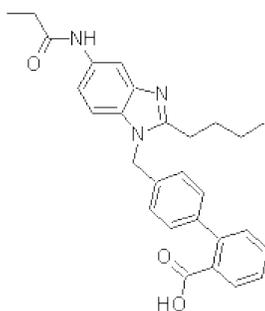
5.3 Actividad antihipertensiva

Se reportó la síntesis y optimización de una nueva clase de inhibidores ROCK1 (Rho-cinasa 1). La sustitución apropiada en la posición 6 del núcleo azabencimidazólico resultó en una potencia enzimática subnanomolar mientras que se mejoró dramáticamente la selectividad sobre una panel de otras cinasas. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de los compuestos más potentes y selectivos. A partir de estos estudios, el compuesto **14** obtuvo el mejor perfil global (selectividad cinasa, tiempo de vida medio, biodisponibilidad y potencia en el ensayo de contracción aórtica de rata). Además, se demostró que **14** reduce dramáticamente los niveles de presión arterial en un modelo de hipertensión en rata (Stavenger *et al.*, 2007).



14, R=morfolino-etoxi

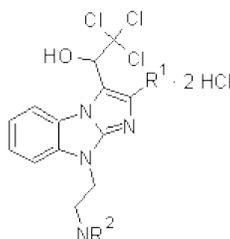
Una serie de derivados 5-(alquil y aril)carboxamido bencimidazólicos fueron diseñados, sintetizados y evaluados para sus actividades antagonista del receptor AT_1 (angiotensina II) *in vitro* y antihipertensiva *in vivo*. Los resultados farmacológicos fueron inversamente proporcionales al tamaño de los sustituyentes alquil y aril. Esto sugirió que los compuestos con grupos alquil pequeños en la posición 5 del bencimidazol demostraron una potente actividad antihipertensiva. El compuesto **15** con un grupo etil exhibió una mejor actividad antihipertensiva que en el antagonismo del receptor AT_1 (Shah *et al.*, 2008).



15

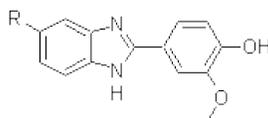
Se sintetizó una serie de 3-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]bencimidazol diclorhidratos y sus propiedades farmacológicas fueron estudiadas. Se estableció que los compuestos sintetizados mostraron actividades antioxidantes débiles, excepto el derivado **16d** que fue comparable al dibunol. Además, los productos tuvieron propiedades antiagregantes de plaquetas en comparación con el ácido acetilsalicílico (**16e**, **16g** y **16h**). Todos los derivados mostraron una pronunciada acción espasmolítica y baja toxicidad. Algunos compuestos exhibieron actividades radioprotectoras (**16a**, **16c** y **16f**) y antiarrítmicas (**16e**). La actividad hipotensora

de **16a-16c** fue mayor que el dibasol pero menor que la hidralazina (Anisimova *et al.*, 2009).



$NR^2 = NEt_2$ (**16a**, **16b**, **16e**), $N(CH_2)_5$ (**16c**, **16d**, **16f**, **16g**), $N(CH_2CH_2)_2O$ (**16h**)
 $R^1 = Me$ (**16b**), C_6H_5 (**16a**, **16c**), $4-OH-C_6H_4$ (**16d**, **16e**), $3,4-(OMe)_2-C_6H_3 - 3,4$ (**16f**), $C_6H_3(OMe)_2 - 2,5$ (**16h**)

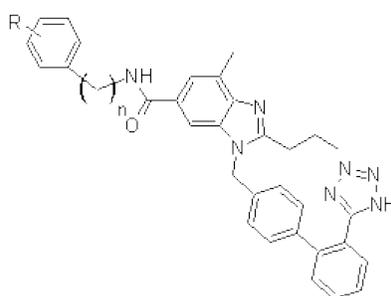
Una serie de análogos del 1*H*-benzo[*d*]imidazol del Pimobendan, sustituidos en la posición 5 con $-CF_3$ o $-NO_2$, fue sintetizada. El compuesto **17b** fue el más potente en reducir la respuesta contráctil inducida por noradrenalina en los anillos aórticos con endotelio, con DE_{50} de 1.81 μM y eficacia de 91.74 %. Este compuesto fue 2.5 veces más activo que el Pimobendan, pero no tan activo como el carbacol. Se observó que el grupo nitro es esencial para una acción vasodilatadora potente, ya que el análogo más relacionado 5- CF_3 (derivado **17a**) fue 19 veces menos potente que **17b**, lo que sugirió un efecto directo en el mecanismo de vasorelajación. Además, el derivado **17b** fue activo oralmente y mostró una importante reducción de la presión arterial en el modelo de hipertensión en rata a dosis de 50 y 100 $mg\ kg^{-1}$ (Navarrete-Vázquez *et al.*, 2010).



17a, $R = -CF_3$

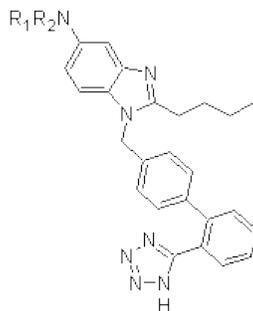
17b, $R = -NO_2$

Una serie de 6-carbamoilo bencimidazoles fue diseñada y sintetizada como nuevos antagonistas del receptor AT₁ angiotensina II. Los compuestos **18a**, **18b**, **18c** y **18d** mostraron una afinidad de unión al receptor AT₁ en el rango nanomolar, y una potente actividad antagonista en el ensayo funcional de bandas aórticas de conejo. Además, la evaluación en ratas con hipertensión espontánea y el estudio preliminar de toxicidad demostraron que el compuesto **18b** es un antagonista al receptor de AT₁, oralmente activo, con baja toxicidad y más eficaz que el losartan (Zhang *et al.*, 2012).



Compuesto	n	R
18a	2	H
18b	2(2-metiletil)	H
18c	2	3-OMe
18d	2	3,4-Di-OMe

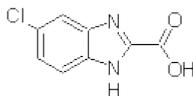
Nuevos bencimidazoles sustituidos con grupos nitro, amino, alquil amino y acil en la posición 5 fueron sintetizados y su actividad antihipertensiva *in vivo* fue evaluada mediante el modelo de hipertensión renal en cobayo. Se encontró que la actividad fue relativamente mejor en los compuestos con sustitución alquil amino en la posición 5 del bencimidazol. La actividad máxima equivalente al losartan se observó con cuatro compuestos **19a**, **19b**, **19c** y **19d**, en términos de valores de presión arterial mínimos alcanzados (Jain *et al.*, 2013).



19a, $R_1 = R_2 = C_2H_5$; **19b**, $R_1 = C_3H_7$, $R_2 = H$; **19c**, $R_1 = C_4H_9$, $R_2 = H$; **19d**, $R_1 = C_6H_5CH_2$, $R_2 = H$

5.4 Actividad antiinflamatoria

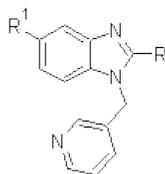
Se sintetizó una serie de derivados de bencimidazol sustituidos en la posición 2 con diferentes ácidos carboxílicos, y su actividad antiinflamatoria aguda fue evaluada mediante el modelo de edema en la planta de rata inducido por carragenina. Todos los compuestos tuvieron una actividad antiinflamatoria notable, pero fueron menos potentes que el fármaco de referencia indometacina ($DE_{50} = 3$ mg/kg). De hecho, el derivado **20** fue el más potente ($DE_{50} = 36.48$ mg/kg), el cual es comparable con muchos fármacos que se encuentran en el mercado. La actividad de los productos dependió en gran parte de los sustituyentes en la posición 5, así como de la longitud de la cadena en la posición 2 del bencimidazol. El efecto antiinflamatorio en el modelo estudiado sugirió que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede ser el probable mecanismo de acción (Thakurdesai *et al.*, 2007).



20

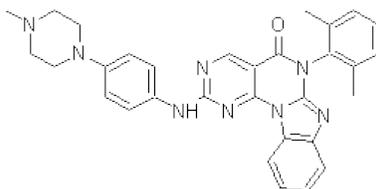
Una serie de compuestos bencimidazólicos con sustituyentes en las posiciones 1, 2 y 5 fueron sintetizados y evaluados como antiinflamatorios y anticonvulsivantes. El derivado **21b** tuvo la mejor actividad sobre las convulsiones inducidas por

fenilentetrazol en ratones (51.4 ± 7.43 aparición de efecto). En tanto que el producto **21a** demostró una mejor reducción del edema en planta de ratones después de tres horas en comparación con el ibuprofeno (5.62 ± 2.32 y 15.03 ± 2.1 , respectivamente) (Singh y Pathak *et al.*, 2008).



21a, R = H, R¹ = H; **21b**, R = -C₃H₇, R¹ = -NO₂

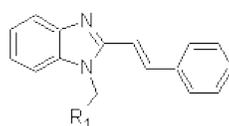
Se reportó el diseño, síntesis, relaciones estructura-actividad y caracterización farmacológica de una nueva clase de compuestos con una potente inhibición de Lck (lymphocyte specific kinase). La investigación de esta serie de derivados en combinación con un análisis estructural permitió identificar los componentes necesarios para una inhibición selectiva. Los esfuerzos de optimización condujeron a la pirimidina tetracíclica **22**, la cual exhibió una inhibición potente y selectiva de la actividad de la cinasa Lck. Esta actividad se traduce en una inhibición basada en el mecanismo de activación de las células T *in vitro* y en la modificación de la artritis mediada por células T (Martin *et al.*, 2008).



22

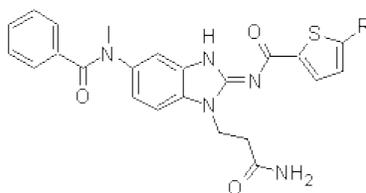
Una novedosa serie de bases de Mannich de bencimidazoles fueron sintetizados. Se evaluó su actividad analgésica y antiinflamatoria. El compuesto **23a** a 40 mg/kg fue igualmente potente que el paracetamol, en tanto que el compuesto **23b** fue más potente que el diclofenaco a 40 mg/kg. Además, se determinó la

permeabilidad corneal, como también se realizaron cálculos químicos cuánticos para relacionar la capacidad de enlace de hidrógeno con la permeabilidad y la actividad. Se determinó que una mayor energía HOMO y menor energía LUMO en la molécula resulta en una mayor estabilización de las interacciones, por consiguiente en la unión con el receptor. A partir de los datos de permeabilidad corneal se concluyó que cuando una base de *N*-Mannich es incorporada a un estiril bencimidazol, se presenta un rápido incremento en el coeficiente de permeabilidad (Jesudason *et al.*, 2009).



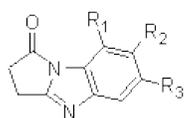
23a, R₁ = -N(C₂H₅)₂; **23b**, R₁ = piperidin-1-il

Se identificó una serie de inhibidores de ITK (interleukin-2 inducible T-cell kinase) biarilicos que contienen tiofeno. Estos compuestos se diseñaron para evitar un residuo fenilalanina que controla el acceso para ocupar el sitio vacante KPS (kinase specificity pocket) de ITK y aumentar la potencia y selectividad contra IRK (insulin receptor tyrosine kinase). El modelado molecular así como la cristalografía de rayos X se utilizaron para el diseño molecular y obtener inhibidores ITK con una potencia molecular 100 veces mayor y un aumento de 1000 veces en la potencia celular coincidente. Además, la selectividad para la inhibición de ITK sobre IRK se incrementó de 3 veces a más de 1000 veces. En particular, el compuesto **24** fue el inhibidor de ITK más potente que se ha reportado hasta la fecha (Cook *et al.*, 2009).



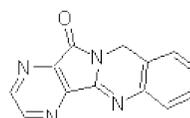
24, R = pirazol-4-il

Se sintetizó una serie de derivados de bencimidazol tricíclicos y tetracíclicos con altos rendimientos mediante la técnica de irradiación con microondas. Además, estos compuestos fueron evaluados para su actividad antiinflamatoria y antitumoral. A una dosis de 50 mg/kg po el producto **25a** (39.4%) y **25b** (39.2) exhibieron una actividad comparable al del ibuprofeno (39%). El compuesto **25c** mostró una buena actividad anticancerígena contra las líneas celulares humanas de ovario (IGR-OV-1) (55%), mama (MCF-7) (56%) y CNS(SF-295) (66%) (Sondhi *et al.*, 2010).



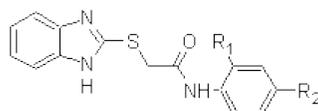
25a, R₁ = -OH, R₂ = R₃ = H

25b, R₁ = -H, R₂ = R₃ = CH₃



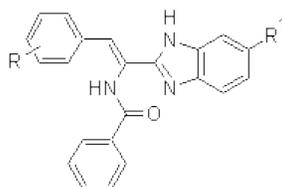
25c

Una serie de derivados del bencimidazol fueron sintetizados y evaluados para su actividad analgésica, antiinflamatoria y antibacterial. Los compuestos **26b**, **26a** y **26c** mostraron una actividad antiinflamatoria potente, con la reducción del volumen de edema en un 74.30%, 73.83% y 72.89%, respectivamente. En tanto que los productos **26a** y **26b** exhibieron una actividad analgésica equipotente al fármaco de referencia pentazocina. Todos los derivados mostraron una actividad antimicrobiana moderada, ninguno fue más potente que el estándar ciprofloxacina (Mohan *et al.*, 2011).



Compuesto	R ₁	R ₂
26a	CH ₃	OH
26b	Cl	OH
26c	CH ₃	NH ₂

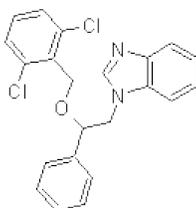
Se identificó una nueva serie de bencimidazoles sustituidos (benzamidoestiril), y se analizaron para su posible actividad antiinflamatoria. La mayoría de los compuestos fueron activos en el modelo de edema en planta de rata inducido por carragenina; los compuestos **27a** y **27b** mostraron una alta potencia después de 3 y 4 h, casi equipotencial al fármaco de referencia indometacina, así como un menor índice de severidad (Kaushik *et al.*, 2012).



27a, R = *p*-CH₃, R¹ = -H; **27b**, R = *o*-Cl, R¹ = -NO₂

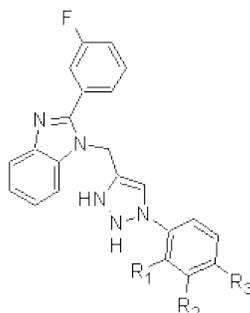
5.5 Actividad antimicrobiana

Una serie de nuevos derivados de fenil bencil éter y bencimidazoles sustituidos fueron sintetizados. Los compuestos fueron evaluados para su actividad antimicrobiana y antifúngica mediante el método de difusión en disco contra *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Candida krusei*. Se encontró que los productos tuvieron una actividad antifúngica menor que la actividad antibacteriana. El compuesto **28** presentó la actividad antimicrobiana más potente con los valores más bajos de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), 3.12 y 6.25 µg/mL en contra de *S. aureus* y MRSA, respectivamente (Güven *et al.*, 2007).



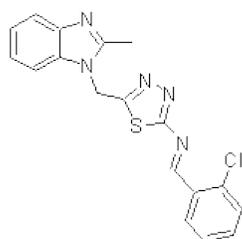
28

Una novedosa serie de 1,2,3-triazoles con bencimidazoles fluorados fueron sintetizados. Se evaluó la actividad antituberculosa en contra de *M. tuberculosis* H37Rv. Además, se determinó la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Salmonella typhosa*. Los derivados **29a**, **29b** y **29c** mostraron el mejor perfil de actividad y se seleccionaron para sintetizar nuevos derivados con mejor eficacia (Gill *et al.*, 2008).

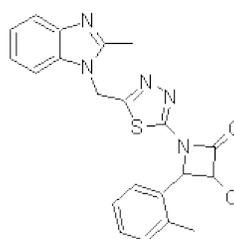


29a, $R_1 = H$, $R_2 = F$, $R_3 = F$; **29b**, $R_1 = H$, $R_2 = F$, $R_3 = H$; **29c**, $R_1 = F$, $R_2 = H$, $R_3 = F$

Una serie de 1,3,4-tiadiazol y 2-azetidiona derivados de 2-metil-1*H*-bencimidazoles fueron sintetizados. La actividad antibacterial y antifúngica se realizó con *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*. Los compuestos que tienen un grupo *o*-cloro, *o*-metil, *o*-metoxi, *o*-hidroxi y *p*-amino presentaron buena actividad antibacterial. Los derivados poseen un amplio espectro de actividad antifúngica, sin embargo, ninguno presentó una mejor actividad que el compuesto de referencia anfotericina B (**30a** y **30b**) (Ansari y Lal, 2009).

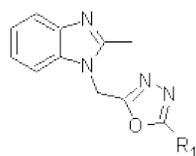


30a



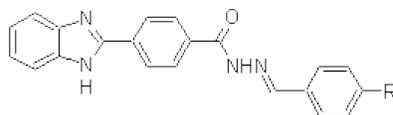
30b

Se diseñó y sintetizó una nueva serie de derivados del bencimidazol y oxadiazol. Se determinó la actividad antibacterial con los valores CMI y la actividad antimicótica mediante la inhibición de la zona de crecimiento. Los compuestos **31a** y **31c** demostraron muy buena actividad contra *S. aureus* (CMI 2µg/mL). Los productos con sustitución *para* en el anillo del benceno (**31a**, **31b** y **31c**) también mostraron una mejor actividad en contra de *C. albicans* (Ansari y Lal, 2009).



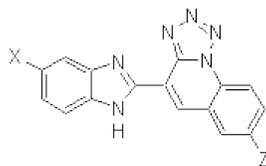
31a, R₁ = 4-ClC₆H₄; **31b**, R₁ = 4-OHC₆H₄; **31c**, R₁ = 4-OCH₃C₆H₄;

Una serie de nuevos derivados del bencimidazol e hidrazona se sintetizaron y evaluaron para su actividad antibacterial y antifúngica. Los compuestos **32a**, **32b** y **32c** tuvieron un espectro de actividad antibacterial más amplio que los demás. El derivado **32a** fue el más activo de la serie, porque su valor de MIC no solo fue más bajo que el de la referencia contra *P. vulgaris*, *S. thyphimurium* y *P. aeruginosa*, también fue igual que el del estándar contra *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *E.s faecalis*. La actividad antifúngica de los derivados no fue significativa en comparación con su actividad antibacterial. Se encontró que los compuestos más potentes no fueron tóxicos en el ensayo con *Artemia salina*. Además, se demostró que la presencia de los sustituyentes cloro, bromo y metil en el anillo aromático incrementan la actividad de los compuestos en comparación con aquellos que tienen otros sustituyentes (Özakay *et al.*, 2010).



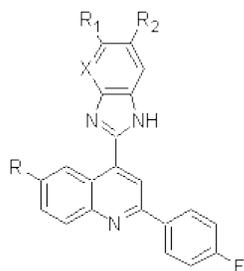
32a, R = -Cl; **32b**, R = -Br; **32c**, R = -CH₃

Una nueva serie de derivados 3-bencimidazol-2-il tetrazolo[1,5-a]quinolina fueron sintetizados. Los compuestos fueron evaluados para su actividad antimicrobiana contra un panel representativo de cepas patógenas, que incluyeron tres bacterias gram-positivas (*Bacillus subtilis*, *Clostridium tetani* y *Streptococcus pneumoniae*) y tres bacterias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae*), así como dos hongos (*Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*) mediante el método de microdilución en caldo. El derivado **33b** mostró una actividad excelente contra *Bacillus subtilis* y *Clostridium tetani* en comparación con el antibiótico de referencia ampicilina. En el caso de la bacteria gram-positiva *Escherichia coli*, el compuesto **33a** tuvo una actividad comparable al estándar ampicilina. Además, los derivados **33c**, **33d** y **33e** demostraron una actividad muy buena contra *Candida albicans* en comparación con la referencia griseofulvina (Mungra *et al.*, 2011).



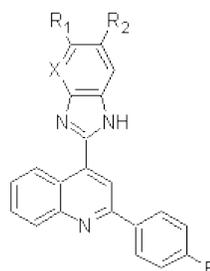
33a, (X = Br, Z = H); **33b**, (X = H, Z = CH₃); **33c**, (X = CH₃, Z = OCH₃)
33d, (X = Cl, Z = OCH₃); **33e**, (X = CH₃, Z = Cl)

Dos nuevas series de quinolinas que incorporan derivados del bencimidazol fueron sintetizadas. Los productos finales fueron investigados para su actividad antibacterial y antiúngica *in vitro* mediante el método de zona de inhibición. Los compuestos **34a** y **35c** mostraron una buena actividad antibacterial *E. coli* y *S. aureus*. El producto **35b** más potente en contra de *S. aureus*. Los derivados **34b** y **35c** exhibieron una excelente actividad antibacterial contra *Salmonella* y *Xanthomonas* sp., respectivamente. Por otro lado, el compuesto **35a** tuvo una actividad antifúngica significativa en contra de *A. niger* y *A. flavus* en comparación con el fármaco de referencia fluconazol (Garudachari *et al.*, 2012).



34a, R = Cl, R₁ = H, R₂ = H, X = N

34b, R = Cl, R₁ = Cl, R₂ = Cl, X = H



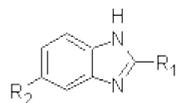
35a, R = H, R₁ = Cl, R₂ = H, X = H

35b, R = H, R₁ = H, R₂ = H, X = N

35c, R = H, R₁ = Cl, R₂ = Cl, X = H

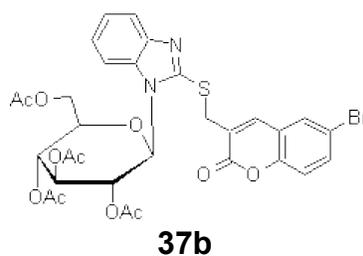
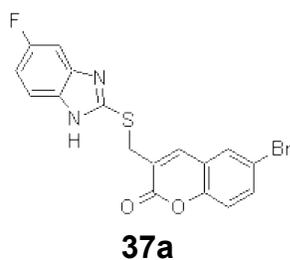
5.6 Actividad antiviral

Se sintetizó un grupo de derivados del bencimidazol con sustituyentes amidino en C-5 y varios grupos heterocíclicos (piridina, *N*-metil-pirrol o imidazol) en C-2. Se evaluaron sus actividades antitumoral y antiviral. Los compuestos **36b** y **36d** con sustituyentes imidazolinil-amidino tuvieron la actividad antiproliferativa más pronunciada. Interesantemente, todos los derivados mostraron selectividad hacia la línea celular de cáncer de mama (MCF-7). La actividad antiviral más marcada y selectiva hacia los coxsackievirus y echovirus se observó con los compuestos que tienen un anillo de piridina en C-2. En contraste, el compuesto **36a** con sustitución carboxamidino mostró una actividad prominente en contra de todos los tipos de virus (adenovirus 5, DE₅₀ = 5.9 μM; herpesvirus 1, DE₅₀ = 30 μM; coxsackievirusB5, DE₅₀ = 3.5 μM y echovirus 7, DE₅₀ = 5 μM). Especialmente interesante fue fuerte la actividad de **36a** y **36c** hacia los adenovirus, los cuales pueden ser considerados como compuestos líderes contra la replicación adenoviral (Starcevic *et al.*, 2007).



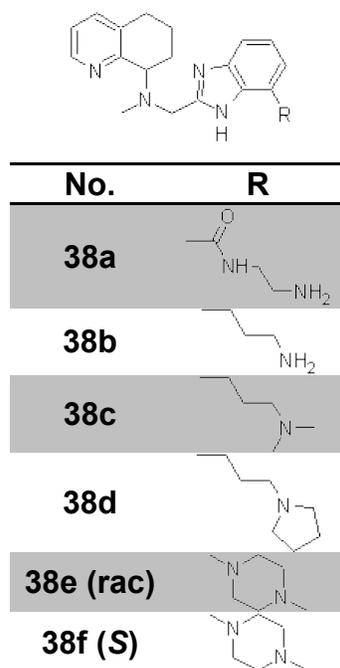
No.	R_1	R_2
36a		
36b		
36c		
36d		

Una serie de compuestos conjugados de bencimidazoles sustituidos y cumarinas fueron sintetizados y evaluados para su actividad en contra de varios virus. Dos derivados tuvieron un efecto inhibitorio sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV): el conjugado **37a** mostró un valor de DE_{50} de $3.4 \mu\text{M}$; el compuesto **37b** *N*-glucósido inhibió la replicación del RNA HCV en 90% y 99% a las concentraciones de $5.0 \mu\text{M}$ y $16 \mu\text{M}$, respectivamente, además, no tuvo efecto sobre la proliferación celular. Estos conjugados podrían ser considerados como cabezas de serie potenciales anti-HCV para una optimización selectiva (Hwu *et al.*, 2008).



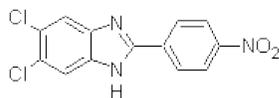
Se describió la síntesis y relación estructura-actividad antiviral de una serie de derivados *N*-(1*H*-bencimidazol-2-il-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinamina, en los cuales se investigó el efecto de desplazar la cadena lateral básica de la posición N-1 a C-4 del bencimidazol. La estrategia sintética permitió la variación del patrón

de sustitución y resultó en el cambio de actividad antiviral. Esto condujo a la identificación de compuestos con actividad anti-HIV-1 potente: **38a**, **38b**, **38c**, **38d**, **38e** y **38f** (S). Además, el derivado **38f** (S) demostró ser biodisponible oralmente y puede servir para la síntesis de análogos adicionales (Gudmundsson *et al.*, 2009).

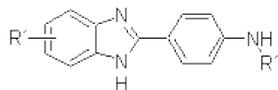


Setenta y dos derivados 2-fenilbencimidazoles fueron sintetizados y analizados para su actividad antiviral contra un panel de 10 virus RNA y 10 virus DNA. 39 compuestos exhibieron una alta actividad ($DE_{50} = 0.1 - 10 \mu\text{M}$) en contra de al menos un virus. El compuesto **39a** mostró una actividad alta y selectiva contra VV (*Vaccinia Virus, Poxviridae*) ($DE_{50} = 0.1 \mu\text{M}$), 18 y 110 veces más potente que los fármacos de referencia ácido micofenólico y 6-azauridina ($DE_{50} = 1.8 \mu\text{M}$ y $11 \mu\text{M}$, respectivamente). Además, estos compuestos de referencia son mucho más tóxicos que **39a** contra la línea celular Vero-76 y MT-4. Por otro lado, los derivados **39b**, **39c** y **39d** tuvieron una actividad excelente y selectiva contra BVDV (*Bovine Viral Diarrhea Virus*) con $DE_{50} = 1.5$, 0.8 y $1.0 \mu\text{M}$, respectivamente, en comparación con el compuesto de referencia NM 108 ($DE_{50} = 1.7 \mu\text{M}$). Los compuestos mencionados representan atractivos líderes para el desarrollo de

agentes antivirales contra poxvirus, pestivirus e incluso HCV, que son importantes patógenos humanos y veterinarios (Tonelli *et al.*, 2010).



39a

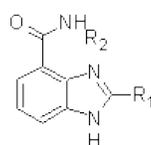


39b, R' = 5-NO₂, R'' = H

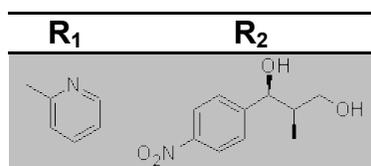
39c, R' = 5-NO₂, R'' = CH₃CO

39d, R' = 5,6-DiCl, R'' = CH₃CO

Una serie de nuevos derivados 1*H*-bencimidazol-4-carboxamida-2-sustituidos se diseñaron, sintetizaron y evaluaron para su actividad contra cuatro clases de enterovirus, Coxsackievirus A16, B3, B6 y Enterovirus 71 en células VERO. En general, se observó que los productos tuvieron una fuerte actividad contra la replicación de los enterovirus y baja citotoxicidad. El compuesto **40** tuvo una potente actividad antiviral (CI₅₀ = 4.06 ± 0.6 μM) y una extraordinaria selectividad alta (SI = 328). Estos derivados son atractivos candidatos para su posterior evaluación *in vivo* como agentes anti-enterovirus debido a su perfil de actividad y citotoxicidad, además de su facilidad de preparación (Xue *et al.*, 2011).

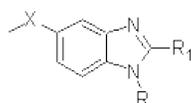


40



Nuevos y diversos fenilbencimidazoles 2-sustituidos fueron sintetizados y evaluados en ensayos celulares para su actividad citotóxica y antiviral contra virus representativos de tres géneros de la familia Flaviviridae, por ejemplo: *Pestivirus* (BVDV), *Flavivirus* (YFV) y *Hepacivirus* (HCV). Nueve compuestos mostraron

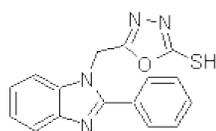
actividad contra BVDV ($DE_{50} = 0.8-8.0 \mu\text{M}$); el derivado **41a** fue el más potente ($DE_{50} = 0.8 \mu\text{M}$) y selectivo ($SI = CC_{50}/DE_{50} = >100$). Debido a su interesante actividad en contra de BVDV, el compuesto **41a** fue también analizado en un ensayo de replicación subgenómica en una línea celular de hepatoma humano (GS4.1). En este ensayo, el compuesto **41a** inhibió selectivamente la replicación de HCV con un valor de DE_{50} de $1.11 \pm 0.15 \mu\text{M}$ y SI de 100. Además, dos compuestos (**41b** y **41c**) exhibieron una actividad moderada contra YFV ($DE_{50} = 13 \mu\text{M}$). Interesantemente, **41b** fue también moderadamente activo en contra de RSV ($DE_{50} = 25 \mu\text{M}$) (Vitale *et al.*, 2012).



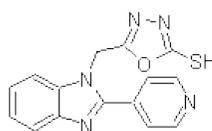
No.	X	R	R ₁
41a	C=N-NH-CS-NH ₂	H	2',4'-diOCH ₃ -Ph
41b	C=O	Ciclohexil	Ph
41c	C=O	Ciclohexil	4'-OCH ₃ -Ph

5.7 Actividad antioxidante

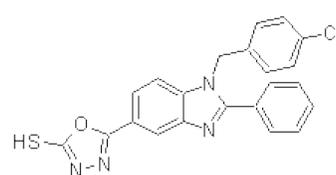
Se sintetizaron y analizaron las propiedades antioxidantes de seis nuevos derivados de oxadiazolil bencimidazol mediante la peroxidación lipídica dependiente de NADPH (LP) y la actividad de la 7-etoxiresorufina O-deetilasa (EROD). Los compuestos **42b** y **42c** tuvieron efectos inhibitorios ligeramente (28%) sobre los niveles LP a una concentración de 10^{-3} M, más bajos que el estándar butilhidroxitolueno (BTH) (65%). Se encontró que el producto **42a** fue más activo que la cafeína ($CI_{50} = 5.2 \times 10^{-4}$) sobre la actividad de EROD con un valor de $CI_{50} = 2.0 \times 10^{-4}$ M (Ayhan-Kılıçgil *et al.*, 2007).



42a

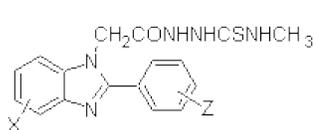


42b

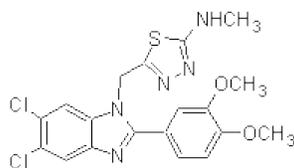


42c

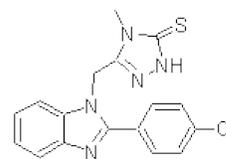
Una nueva serie de derivados de bencimidazol que tienen en la posición 1 un residuo de [*N*-metil-tiosemicarbazida], de [2-metilamino-1,3,4-tiadiazol] y [4-metil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiona], respectivamente, fueron sintetizados y evaluada su actividad antioxidante. Los compuestos **43a–e** tuvieron buena actividad en la interacción con el radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo) (CI_{50} , 26 μ M; CI_{50} , 30 μ M; CI_{50} , 43 μ M; CI_{50} , 55 μ M; CI_{50} , 74 μ M, respectivamente) en comparación con el butilhidroxitolueno (CI_{50} , 54 μ M). Estos resultados no se pudieron corroborar en el ensayo con el radical superóxido. El derivado más activo **44** inhibió ligeramente la peroxidación lipídica (28%) a una concentración de 10^{-3} M. El producto **45** inhibió la actividad de la 7-etoxiresorufina *O*-deetilasa con un valor de $CI_{50} = 4.5 \times 10^{-4}$ M, el cual es similarmente mejor que el inhibidor específico cafeína $CI_{50} = 5.2 \cdot 10^{-4}$ M (Kus *et al.*, 2008).



43a-e



44

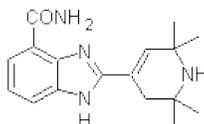


45

Compuesto	X	Z
43a	-H	-H
43b	-H	4-Cl
43c	-H	4-OCH ₃
43d	5,6-Dicloro	3,4-Dimetoxi
43e	-H	4-Benciloxi

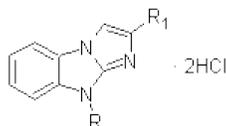
Se reportó la síntesis y estudio de una serie de 4-carboxamido-1*H*-bencimidazoles sustituidos en la posición 2 con nitroxidos o sus precursores amina e hidroxilamina como inhibidores PARP-1 (Poli (ADP-ribosa) polimerasa). El derivado **46** fue un inhibidor potente PARP-1 ($CI_{50} = 14$ nM) con una actividad antiapoptótica ($CI_{50} = 98$ nM) y un índice terapéutico aceptable $DL_{50} > (500$ mg/kg). Los resultados de la inhibición de PARP y los estudios de la actividad antioxidante no correlacionaron porque la muerte celular se basa no sólo en la inhibición de la enzima PARP, probablemente también en la actividad de eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La capacidad de captación de radicales libres del compuesto **46**

fue demostrada mediante un estudio urinario de EPR (Resonancia paramagnética electrónica) en ratas (Kálai *et al.*, 2008).



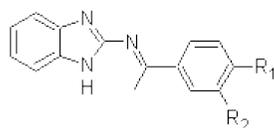
46

Nuevos derivados 9-*R*-2-halógenofenilimidazo[1,2-*a*]bencimidazoles fueron sintetizados. Todos los productos fueron evaluados *in vitro* para diversas actividades farmacológicas características de esta clase de compuestos. Se encontró que el producto **47g** tuvo la actividad hemoreológica más alta, prácticamente el doble que la pentoxifina. Los derivados **47j**, **47d** y **47k** exhibieron la mejor actividad antiplaquetaria en el modelo de agregación trombocítica inducida por ADP (adenosín difosfato), y excedieron la del ácido acetilsalicílico. El nivel de actividad antioxidante de los productos fue comparable al del dibunol en el ensayo de peroxidación de lípidos dependiente de ascorbato (POL). Los compuestos **47h**, **47i** y **47j** suprimieron la activación de los trombocitos mediada por 5-HT₂ al nivel del fármaco ciproheptadina y significativamente menor que ketanserina. La sal **47h** tuvo una mayor actividad 5-HT₃-antagonista que la tropisetrona en el modelo de inhibición del efecto cronotrópico de la serotonina. El efecto κ-opioides-agonista de los derivados **47e**, **47g** y **47j** fue similar al compuesto U50,488. Los productos **47c**, **47f** y **47b** tuvieron la más alta actividad antiarrítmica al nivel del estándar etmozina. Finalmente, los derivados con sustituyentes 4-fluorofenil (**47c**, **47f**) y 4-cloro-fenil (**47a**, **47i**) tuvieron una actividad pronunciada H₁-antagonista en el modelo de inducción de espasmos con histamina en íleon de cobayo (Anisimova *et al.*, 2010).

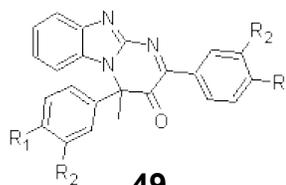


Compuesto	R	R ₁
47a	(CH ₂) ₂ NMe ₂	4-Cl-C ₆ H ₄
47b	(CH ₂) ₂ NMe ₂	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
47c	(CH ₂) ₂ NMe ₂	4-F-C ₆ H ₄
47d	(CH ₂) ₂ NEt ₂	4-Br-C ₆ H ₄
47e	(CH ₂) ₂ NEt ₂	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
47f	(CH ₂) ₂ NEt ₂	4-F-C ₆ H ₄
47g	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₄	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
47h	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₅	4-Br-C ₆ H ₄
47i	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₅	4-Cl-C ₆ H ₄
47j	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₅	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
47k	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	4-Br-C ₆ H ₄

Se desarrolló un método directo para la síntesis de una serie de bases de Schiff de bencimidazoles (**48**) y 3-oxo-pirimido[1,2-a]bencimidazoles (**49**) con rendimientos excelentes bajo condiciones de química verde. Además, los compuestos **48** y **49** fueron evaluados como inhibidores de la lipoxigenasa (LOX) y la peroxidación lipídica (LOP). Todos los compuestos mostraron una buena inhibición de la peroxidación lipídica, mientras que varios de ellos tuvieron una mayor activación que el compuesto de referencia trolox. Los derivados **48b**, **48d**, **49a** y **49c** fueron los inhibidores LOX más potentes, con una baja actividad secuestrante del radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo). El papel de la lipofiliidad fue contradictorio. Con base en las investigaciones de viabilidad celular parece que los productos **48d** y **48c** podrían ser posibles candidatos para uso médico, con respecto a su actividad inhibitoria LOX y AAPH (dihidrocloruro de 2,2'-azobis (2-amidinopropano)). Por otro lado, la recaptura del pirimidobencimidazol **49e** por los fibroblastos indica un compuesto prometedor para aplicaciones médicas (Neochoritis *et al.*, 2011).



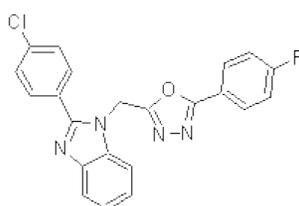
48



49

Compuesto	R ₁	R ₂
a	H	H
b	Cl	H
c	Br	H
d	Naftil	
e	H	OMe

Dos nuevas series de 2-amino-1,3,4-oxadiazoles y 5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, que tienen un núcleo bencimidazólico, fueron sintetizadas. Las propiedades antioxidantes de estos compuestos fueron investigadas *in vitro* mediante la peroxidación lipídica dependiente de NADPH (LP), la actividad de la 7-etoxiresorufina O-deetilasa (EROD) y los efectos sobre el radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo). Se observó que los efectos de los compuestos sobre los diferentes ensayos fue variable. Esta observación no fue sorprendente, ya que los mecanismos de producción de estrés oxidativo que usan estos métodos son diferentes. Se encontró que el derivado **50** fue el más activo en los tres sistemas estudiados (Kerimov *et al.*, 2012).

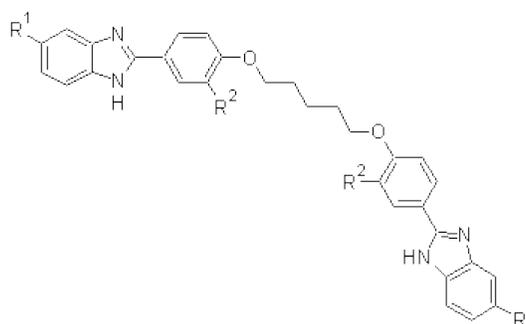


50

5.8 Actividad antiparasitaria

Una nueva serie de 10 híbridos de bencimidazol y pentamidina se prepararon utilizando una ruta sintética corta. Todos los derivados se evaluaron *in vitro* contra los protozoos *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*,

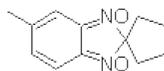
Leishmania mexicana y *Plasmodium berghei*, comparándolos con los fármacos de referencia pentamidina y metronidazol. Los resultados obtenidos fueron muy prometedores, ya que muchos de los compuestos mostraron una actividad comparable a los fármacos antiprotozoarios utilizados actualmente, mientras que los derivados **51a-c** exhibieron aún mayor bioactividad, especialmente contra *E. histolytica* y *L. mexicana*. Sólo el producto **51d**, con un grupo -CF₃ en la posición 5 del anillo de bencimidazol, mostró una actividad antimalárica moderado con CI₅₀ = 6.53 µM (Torres-Gómez *et al.*, 2008).



Compuesto	R ¹	R ²
51a	-H	-H
51b	-OCH ₃	-H
51c	-CH ₃	-H
51d	-CF ₃	-H

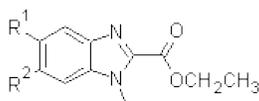
Se desarrollo e identificó una nueva serie de 2*H*-bencimidazol 1,3-dióxidos (BzNO) como excelentes agentes anti-tripanosomátidos. Inicialmente los derivados fueron probados contra el epimastigote *Trypanosoma cruzi* cepa Tulahuen 2 resultando en agentes muy potentes. Por otra parte, los BzNO fueron capaces de inhibir el crecimiento de cepas virulentas y resistentes al benznidazol (clona CL Brener, Colombiana y Y) y de *Leishmania braziliensis*. Interesantemente, los compuestos exhibieron un índice de selectividad muy alto y en particular el espiro-BzNO **52** provocó una disminución importante de los amastigotes en las células Vero. Además, se encontró una disminución de etilo y glicina como metabolitos de excreción, pero sin aumento en la recaptura de glucosa por parte del parásito, lo

que indica probablemente que el glicosoma no está involucrado en el mecanismo de acción de los productos (Boiani *et al.*, 2009).



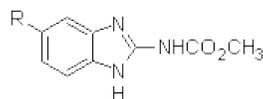
52

Se informó la síntesis y actividad antiprotozoaria *in vitro* de una serie de derivados de 1-metilbencimidazol. Todos los compuestos fueron más activos que el metronidazol, el medicamento de elección contra *Giardia intestinalis*, y la mayoría de ellos contra *Trichomonas vaginalis*. Los productos más activos para los dos parásitos fueron del grupo 2-etoxicarbonil (**53a**, **53b**, **53c**, **53d**), independientemente del patrón de sustitución en el anillo bencénico (Valdez-Padilla *et al.*, 2009).



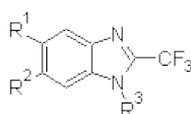
Compuesto	R¹	R²
53a	H	Cl
53b	Cl	H
53c	Cl	Cl
53d	H	H

Un conjunto de derivados bencimidazol fueron sintetizados y su actividad *in vitro* se evaluó contra cisticercos de *Taenia crassiceps*, utilizando sulfóxido de albendazol como molécula de referencia. Los compuestos **54a** y **54b** mostraron una buena actividad cisticida. El modelado molecular reveló que la eficacia cisticida depende de la presencia en la molécula de un H en la posición 1, un grupo carbamato planar en la posición 2, y si el sustituyente en la posición 5 es voluminoso, debe ser ortogonal al anillo del bencimidazol (Palomares-Alonso *et al.*, 2009).



Compuesto	R
54a	
54b	

Una serie de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles se sintetizaron a través de una ciclocondensación de Phillips entre 1,2-fenilendiaminas sustituidas y ácido trifluoroacético. Los derivados exhibieron buena actividad antiprotozoaria, muchos de ellos mayor que los fármacos de referencia. El orden de susceptibilidad parasitaria fue: *E. histolytica* > *G. intestinalis* > *T. vaginalis* > *L. mexicana*. Los compuestos **55a**, **55b** y **55c** mostraron el perfil antiparasitario *in vitro* más deseable en contra de todos los parásitos estudiados. Además, el producto **55d** tuvo la mayor actividad en contra de la fase larvaria muscular de *T. spiralis*, similar al albendazol (Hernández-Luis *et al.*, 2010).

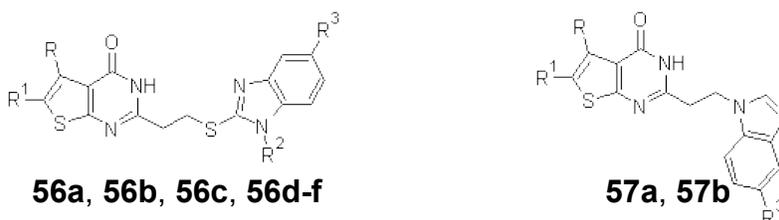


55

Compuesto	R ¹	R ²	R ³
a	2,3-diclorofenoxi	H	CH ₃
b	H	2,3-diclorofenoxi	CH ₃
c	1-naftiloxi	Cl	H
d	1-naftiloxi	Cl	CH ₃

Se sintetizaron nuevos derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona con el fin de determinar sus efectos antitriquinosis y antiprotozoarios. Los compuestos evaluados exhibieron mayor actividad contra la fase larvaria de *Trichinella spiralis* *in vitro* en comparación con el albendazol. El producto **57a** mostró una actividad de 95% a una dosis de 5 mg/kg pm después de 24 h, mientras que los

compuestos **56a** y **56b** a la misma dosis mostraron una eficacia del 90% después de 48 h. El compuesto **56c** exhibió una eficacia de 90% después de 24 h. La prueba indicador en *Paramaecium caudatum* reveló la actividad anti-protozoaria de todos los compuestos. El estudio fármaco-terapéutico *in vivo* con ratones blancos invadidos de *Lamblia muris* demostró 100% de eficacia de los derivados **56a**, **56b**, **56c**, **56d-f**, **57a** y **57b** después de cinco días de tratamiento (Mavrova *et al.*, 2010).

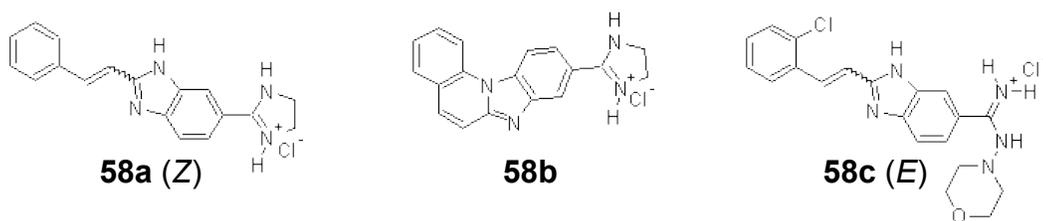


Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³
56a	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	CH ₃	H
56b	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	C ₃ H ₇	H
56c	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	NO ₂	H
56d	CH ₃	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
56e	CH ₃	COOC ₂ H ₅	H	Cl
56f	CH ₃	COOC ₂ H ₅	H	NO ₂
57a	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	-	H
57b	CH ₃	COOC ₂ H ₅	-	H

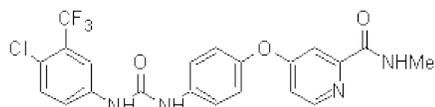
5.9 Actividad antitumoral

Se sintetizaron nuevos estilil-2-bencimidazoles y bencimidazo[1,2-*a*]quinolinas ciano y amidino sustituidos. Se demostró que los análogos cíclicos estabilizan el DNA de doble cadena considerablemente, mientras el efecto de los derivados acíclicos es insignificante. De acuerdo a los estudios espectroscópicos, se propuso que la parte bencimidazo[1,2-*a*]quinolina del compuesto **58b** se intercala en el DNA de doble hélice como interacción dominante, mientras que su derivado acíclico **58a** se une al surco menor del DNA. Todos los compuestos mostraron un efecto antiproliferativo notorio. El producto **58c** morfolino y cloro sustituido fue el más activo dentro de los derivados acíclicos. Todos los compuestos cíclicos fueron de 2 a 10 veces más potentes, lo cual se correlaciona con su propiedad de

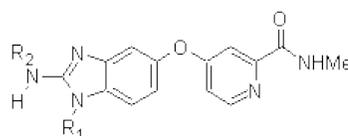
intercalarse en el DNA. El derivado **58b** imidazolilo tuvo una pronunciada selectividad hacia el crecimiento de las células del carcinoma de colon SW620 ($CI_{50} = 0.4 \mu M$). Además, inhibió la topoisomerasa II e indujo fuertemente el arresto del ciclo celular G2/M (Hranjec *et al.*, 2007).



Se desarrollo una nueva serie de aril amino bencimidazoles como inhibidores potentes de la quinasa Raf con una mejor solubilidad que la urea **59a**. La solubilidad de **59b** a pH 7 fue $4.9 \mu g/mL$, significativamente mejor que **59a** ($<0.005 \mu g/mL$ a pH 7). Los parámetros farmacocinéticos (PK) favorables de **59b** y **59c** fueron demostrados. Además, se comprobó la eficacia del compuesto activo 2-amino bencimidazol **59c** en el modelo de xenoinjerto de tumor colorrectal humano (Ramurthy *et al.*, 2008).



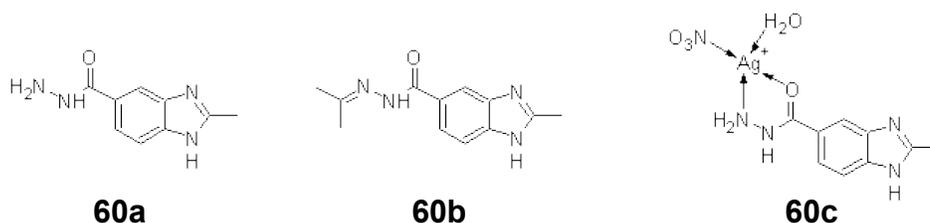
59a



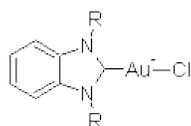
59b, $R_1 = Me$, $R_2 = 4-Br\text{-fenil}$

59c, $R_1 = Me$, $R_2 = 3-(4\text{-piridil})\text{-fenil}$

Se prepararon complejos metálicos de 2-metil-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico hidrazida (**60a**; L_1) y su base de Schiff 2-metil-*N*-(propan-2-ilideno)-1*H*-bencimidazol-5-carbohidrazida (**60b**; L_2) con iones de metales de transición, por ejemplo, cobre, plata, níquel, hierro y manganeso. La actividad antitumoral de los derivados fue evaluada con el ensayo AlamarBlue en la línea celular de cáncer de mama (MCF-7) y cáncer de pulmón (A549). El complejo de Ag(I) **60c** mostró la actividad anticáncer más prometedora ($CI_{50}=2 \mu M$). Los demás complejos derivados de los ligandos **60a** y **60b** no fueron citotóxicos, además su limitada solubilidad no permitió la evaluación biológica (Galal *et al.*, 2009).



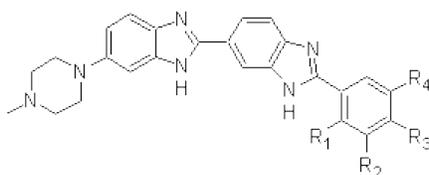
Una serie de complejos Au(I) y bencimidazol-2-ilideno fueron sinterizados, caracterizados estructuralmente e investigados biológicamente. La enzima tiorredoxina reductasa (TrxR) es considerada el blanco molecular más relevante para los compuestos de coordinación de oro bioactivos. Los productos preparados con bencimidazol derivados de ligandos *N*-heterociclo carbeno (NHC) **61a-d** mostraron una buena estabilidad contra la enzima glutatión reductasa (GR). La enzima TrxR fue inhibida selectivamente por **61a-d** en comparación con la enzima glutatión reductasa (GR) estrechamente relacionada, y todos los complejos demostraron efectos antiproliferativos importantes en las células tumorales cultivadas en un rango menor micromolar. Más estudios detallados con el compuesto **61b** revelaron un perfil farmacodinámico distintivo, con un alto incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno, inducción de la apoptosis, fuerte efectos sobre el metabolismo celular (relacionados con propiedades de la superficie celular, respiración y glicólisis), inhibición de la respiración mitocondrial y actividad contra líneas celulares resistentes (glicoproteína-P) (Rubbiani *et al.*, 2010).



61a: R = metil; **61b:** R = etil; **61c:** R = bencil; **61d:** R = difenilmetil

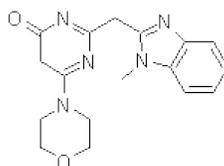
Diversos derivados de 2-aryl-5-sustituidos-2,5-bisbencimidazol fueron sintetizados y evaluados para su actividad de inducir la escisión del DNA en presencia de la topoisomerasa I. Los compuestos **62b**, **62c** y **62d** se unen con el CT-DNA en una

manera no cooperativa, similar a **Hoechst**, mientras que **62a** se une de una forma cooperativa. Los derivados bisbencimidazoles halogenados (**62a** y **62b**) mostraron una mayor afinidad de unión comparada con los productos metoxi sustituidos (**62b** y **6d**), así como con **Hoechst**. El compuesto **62b** resultó más tóxico en comparación con **62a**, **62c** y **62d**, además, su actividad es comparable con camptotecina en células HeLa, pero un poco menos en células U87 y MCF7 (Singh *et al.*, 2011).



Hoechst, $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OC_2H_5$; **62a**, $R_1 = F$, $R_2 = H$, $R_3 = F$, $R_4 = H$;
62b, $R_1 = Cl$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$, $R_4 = H$; **62c**, $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = H$;
62d, $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = OCH_3$

Se descubrió una nueva serie de bencimidazoles y benzoxazoles-pirimidonas como inhibidores potentes y selectivos de la enzima fosfoinositol-3 quinasa β (PI3K β) con una alta eficacia de unión. El mejoramiento de la serie, a través de un análisis estructura actividad, optimización fisicoquímica y farmacocinética, permitió identificar el compuesto **63**, el cual demostró una buena selectividad respecto a otras isoformas PI3K clase I, pero también en comparación con un extenso panel de proteínas cinasas. Además, el derivado **63** exhibió buenas propiedades farmacocinéticas (PK), lo que permitió una modulación sostenida de la ruta PI3K y un retraso en el crecimiento tumoral de xenoinjertos deficientes del gen humano PTEN (phosphatase and tensin homolog) implantados en ratones SCID (severe combined immunodeficiency) (Cortal *et al.*, 2012).



63

Conclusiones

Las modificaciones en el núcleo del bencimidazol despliegan actividades biológicas valiosas. Los perfiles biológicos de estas nuevas generaciones de bencimidazoles representan una matriz fecunda para el desarrollo de mejores agentes medicinales. Con base en las actividades mostradas por estos derivados, la relación estructura actividad (SAR) se enlista en la **Tabla 1**. Por otra parte, el núcleo del bencimidazol puede estar como un agregado más al conjunto de la molécula activa, pero su contribución es igualmente significativa como todas sus partes. Además, los derivados del bencimidazol son isómeros estructurales de los nucleótidos de origen natural, que les permiten interactuar fácilmente con los biopolímeros de el sistema vivo, que es responsable de sus numerosas actividades y funciones biológicas. Estos compuestos se pueden utilizar en el tratamiento de muchas enfermedades de origen bacteriano y fúngico como antibióticos, infecciones virales como el VIH, enfermedades sistémicas como cáncer, diabetes, epilepsia, hipertensión, etc. Se espera que la presente revisión monográfica proporcione un panorama general de las distintas aplicaciones terapéuticas de los derivados del bencimidazol, y pueda orientar a los investigadores para desarrollar moléculas clínicamente viables.

Bibliografía

1. Alamgir, M; Black, D. St. C. y Kumar, N. Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. In *Bioactive Heterocycles III*; Khan, M. T., Ed.; Springer, **2007**; 87-118.
2. Bansal, Y. y Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208-6236.
3. Shah, K.; Chhabra, S.; Shrivastava, S. K. y Mishra, P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med. Chem. Research.* **2013**, *22*, 5077-5104.
4. Salahuddin; Shaharyar, M. y Mazumder, A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry.* **2012**, DOI.

Actividad anticonvulsivante

5. Shingalapur, R. V.; Hosamani, K. M.; Keri, R. S. y Hugar, M. H. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1753-1759.
6. Jain, P.; Sharma, P. K.; Rajak, H.; Pawar, R. S.; Patil, U. K. y Singour, P. K. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzimidazole derivatives for their potential anticonvulsant activity. *Arch. Pharmacol Res.* **2010**, *33*, 971-980.

7. Jha, K. K.; Kumar, Y.; Shaharyar, M. y Singhal, S. Microwave assisted synthesis, characterization & biological evaluation of Benzimidazole substituted 1,3,4-oxadiazole. *International Journal of ChemTech Research*. **2010**, 2, 716-727.
8. Shaharyar, M.; Mazumder, A.; Salahuddin y Pandey, R. D. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **2011**, DOI.
9. Bhrigu, B.; Siddiqui, N.; Pathak, D.; Alam, M. S.; Ali, R. y Azad, B. Anticonvulsant evaluation of some newer benzimidazole derivatives: Design and synthesis. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. **2012**, 69, 53-62.
10. Shaikh, I. N.; Hosamani, K. M.; Seetharamareddy, H. R. y Hugar, M. H. Synthesis and in-vivo evaluation of carbonyl-amide linkage based new benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 65-72.

Actividad antidiabética

11. Erion, M. D.; Dang, Q.; Reddy, M. R.; Kasibhatla, S. R.; Huang, J.; Lipscomb, W. N. y van Poelje, P. D. Structure-guided design of AMP mimics that inhibit fructose-1,6- bisphosphatase with high affinity and specificity. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15480-15490.
12. Rastkari, N.; Abdollahi, M.; Ahmadkhaniha, R. y Shafiee, A. Syntheses and biological activities of benzimidazolo[2,1-b] benzo[e]thiazepin-5(10H)-ones. *Arch. Pharm.* **2008**, 341, 49-54.
13. Kim, R. M.; Chang, J.; Lins, A. R.; Brady, E.; Candelore, M. R.; Yang, Q. D.; Ding, V.; Dragovic, J.; Iliff, S.; Jiang, G.; Mock, S.; Qureshi, S.; Saperstein, R.;

Szalkowski, D.; Tamvakopoulos, C.; Tota, L.; Wright, M.; Yang, X.; Tata, J. R.; Chapman, K.; Zhang, B. B. y Parmee, E. R. Discovery of potent, orally active benzimidazole glucagon receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3701-3705.

14. Ishikawa, M.; Nonoshita, K.; Ogino, Y.; Nagae, Y.; Tsukahara, D.; Hosaka, H.; Maruki, H.; Ohyama, S.; Yoshimoto, R.; Sasaki, K.; Nagata, Y.; Eiki, J. y Nishimura, T. Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4450-4454.

15. Takahashi, K.; Hashimoto, N.; Nakama, C.; Kamata, K.; Sasaki, K.; Yoshimoto, R.; Ohyama, S.; Hosaka, H.; Maruki, H.; Nagata, Y.; Eiki, J. y Nishimura, T. The design and optimization of a series of 2-(pyridin-2-yl)-1H-benzimidazole compounds as allosteric glucokinase activators. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7042-7051.

16. Dang, Q.; Kasibhatla, S. R.; Xiao, W.; Liu, Y.; Dare, J.; Taplin, F.; Reddy, K. R.; Scarlato, G. R.; Gibson, T.; van Poelje, P. D.; Potter, S. C. y Erion, M. D. Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors. 2. Design, synthesis, and structure-activity relationship of a series of phosphonic acid containing benzimidazoles that function as 5'-adenosinemonophosphate (AMP) mimics. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 441-451.

Actividad antihipertensiva

17. Stavenger, R. A.; Cui, H.; Dowdell, S. E.; Franz, R. G.; Gaitanopoulos, D. E.; Goodman, K. B.; Hilfiker, M. A.; Ivy, R. L.; Leber, J. D.; Marino Jr., J. P.; Oh, J.; Viet, A. Q.; Xu, W.; Ye, G.; Zhang, D.; Zhao, Y.; Jolivette, L. J.; Head, M. S.; Semus, S. F.; Elkins, P. A.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Jung, D. K.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Doe, C. P.; Bentley, R.; Chen, Z. X.; Hu, E. y Lee, D. Discovery of aminofurazan-azabenzimidazoles as inhibitors

of rho-kinase with high kinase selectivity and antihypertensive activity. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2-5.

18. Shah, D. I.; Sharma, M.; Bansal, Y.; Bansal, G. y Singh, M. Angiotensin II - AT1 receptor antagonists: Design, synthesis and evaluation of substituted carboxamido benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1808-1812.

19. Anisimova, V. A.; Spasov, A. A.; Kosolapov, V. A.; Tolpygin, I. E.; Porotikov, V. I.; Kucheryavenko, A. F.; Sysoeva, V. A.; Tibir'kova, E. V. y El'tsova, L. V. Synthesis and pharmacological activity of 3-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)imidazo [1, 2-a]benzimidazole dihydrochlorides. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 491-494.

20. Navarrete-Vázquez, G.; Hidalgo-Figueroa, S.; Torres-Piedra, M.; Vergara-Galicia, J.; Rivera-Leyva, J. C.; Estrada-Soto, S.; León-Rivera, I.; Aguilar-Guardarrama, B.; Rios-Gómez, Y.; Villalobos-Molina, R. y Ibarra-Barajas, M. Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3985-3991.

21. Zhang, J.; Wang, J.; Zhou, Z.; Li, Z.; Xue, W.; Xu, D.; Hao, L.; Han, X.; Fei, F.; Liu, T. y Liang, A. Design, synthesis and biological activity of 6-substituted carbamoyl benzimidazoles as new nonpeptidic angiotensin II AT 1 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4208-4216.

22. Jain, A.; Sharma, R. y Chaturvedi, S. C. A rational design, synthesis, characterization, and antihypertensive activities of some new substituted benzimidazoles. *Med. Chem. Res.* **2013**, 1-11.

Actividad antiinflamatoria

23. Thakurdesai, P. A.; Wadodkar, S. G. y Chopade, C. T. Synthesis and anti-inflammatory activity of some benzimidazole-2-carboxylic acids. *Pharmacologyonline*. **2007**, *1*, 314-329.

24. Singh, J. y Pal Pathak, D. Synthesis of some new 1,2,5- substituted benzimidazole derivatives and their pharmacological activity. *Oriental Journal of Chemistry*. **2008**, *24*, 175-180.

25. Martin, M. W.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Boucher, C.; Chai, L.; Epstein, L. F.; Faust, T.; Flores, S.; Gallant, P.; Gore, A.; Gu, Y.; Hsieh, F.; Huang, X.; Kim, J. L.; Middleton, S.; Morgenstern, K.; Oliveira-dos-Santos, A.; Patel, V. F.; Powers, D.; Rose, P.; Tudor, Y.; Turci, S. M.; Welcher, A. A.; Zack, D.; Zhao, H.; Zhu, L.; Zhu, X.; Ghiron, C.; Ermann, M.; Johnston, D. y Saluste, C. P. Structure-based design of novel 2-amino-6-phenyl-pyrimido[5',4':5,6]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-5(6H)-ones as potent and orally active inhibitors of lymphocyte specific kinase (Lck): Synthesis, SAR, and in vivo anti-inflammatory activity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1637-1648.

26. Jesudason, E. P.; Sridhar, S. K.; Mala, E. J. P.; Shanmugapandiyan, P.; Inayathullah, M.; Arul, V.; Selvaraj, D. y Jayakumar, R. Synthesis, pharmacological screening, quantum chemical and in vitro permeability studies of N-Mannich bases of benzimidazoles through bovine cornea. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2307–2312.

27. Cook, B. N.; Bentzien, J.; White, A.; Nemoto, P. A.; Wang, J.; Man, C. C.; Soleymanzadeh, F.; Khine, H. H.; Kashem, M. A.; Kugler Jr., S. Z.; Wolak, J. P.; Roth, G. P.; De Lombaert, S.; Pullen, S. S. y Takahashi, H. Discovery of potent inhibitors of interleukin-2 inducible T-cell kinase (ITK) through structure-based drug design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 773-777.

28. Sondhi, S. M.; Rani, R.; Singh, J.; Roy, P.; Agrawal, S. K. y Saxena, A. K. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2306-2310.

29. Mohan G. V.; Sreenivasulu, N.; Rao, A. S. y Chigiri, S. Synthesis, antimicrobial and pharmacological evaluation of substituted novel benzimidazoles. *Der Pharma Chemica.* **2011**, *3*, 446-452.

30. Kaushik, D.; Khan, S. A. y Chawla, G. Synthesis of (substituted benzamidostyryl) 1H-benzimidazoles and their screening for anti-inflammatory activity. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 459-467.

Actividad antimicrobiana

31. Güven, O. O.; Erdoğan, T.; Göker, H. y Yildiz, S. Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2233-2236.

32. Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D. y Shiradkar, M. Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: A novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6244-6247.

33. Ansari, K. F. y Lal, C. Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2294-2299.

34. Ansari, K. F. y Lal, C. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4028-4033.
35. Özkay, Y.; Tunali, Y.; Karaca, H. y Işıkdağ, I. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3293-3298.
36. Mungra, D. C.; Patel, M. P. y Patel, R. G. Microwave-assisted synthesis of some new tetrazolo[1,5-a]quinoline- based benzimidazoles catalyzed by p-TsOH and investigation of their antimicrobial activity. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 782-789.
37. Garudachari, B.; Satyanarayana, M. N.; Thippeswamy, B.; Shivakumar, C. K.; Shivananda, K. N.; Hegdee, G. y Isloora, A. M. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new quinoline incorporated benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 900-906.

Actividad antiviral

38. Starčević, K.; Kralj, M.; Ester, K.; Sabol, I.; Grce, M.; Pavelić, K. y Karminski-Zamolaa, G. Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4419-4426.
39. Hwu, J. R.; Singha, R.; Hong, S. C.; Chang, Y. H.; Das, A. R.; Vliegen, I.; De Clercq, E. y Neyts, J. Synthesis of new benzimidazole-coumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents. *Antiviral Res.* **2008**, *77*, 157-162.
40. Gudmundsson, K. S.; Sebahar, P. R.; Richardson, L. D.; Miller, J. F.; Turner, E. M.; Catalano, J. G.; Spaltenstein, A.; Lawrence, W.; Thomson, M. y Jenkinson, S.

Amine substituted *N*-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinamines as CXCR4 antagonists with potent activity against HIV-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5048-5052.

41. Tonelli, M.; Simone, M.; Tasso, B.; Novelli, F.; Boido, V.; Sparatore, F.; Paglietti, G.; Pricl, S.; Giliberti, G.; Blois, S.; Ibba, C.; Sanna, G.; Loddo, R. y La Colla, P. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2937-2953.

42. Xue, F.; Luo, X.; Ye, C.; Ye, W. y Wang, Y. Inhibitory properties of 2-substituent-1*H*-benzimidazole-4-carboxamide derivatives against enteroviruses. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2641-2649.

43. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Carta, A.; Paglietti, G.; Giliberti, G.; Sanna, G.; Farci, P.; Marongiu, M. E. y La Colla, P. 5-Acetyl-2-arylbenzimidazoles as antiviral agents. Part 4. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 83-97.

Actividad antioxidante

44. Ayhan-Kilcigil, G.; Kuş, C.; Özdamar, E. D.; Can-Eke, B. y Iscan, M. Synthesis and antioxidant capacities of some new benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm.* **2007**, *340*, 607-611.

45. Kuş, C.; Ayhan-Kilcigil, G.; Özbey, S.; Kaynak, F. B.; Kaya, M.; Coban, T. y Can-Eke, B. Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4294-4303.

46. Kálai, T.; Balog, M.; Szabó, A.; Gulyás, G.; Jekó, J.; Sümegi, B. y Hideg, K. New poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors with antioxidant activity based on 4-

carboxamidobenzimidazole-2-ylpyrroline and-tetrahydropyridine nitroxides and their precursors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1619-1629.

47. Anisimova, V. A.; Spasov, A. A.; Tolpygin, I. E.; Minkin, V. I.; Chernikov, M. V.; Yakovlev, D. S.; Stukovina, A. Yu.; Goryagin, I. I.; Grechko, O. Yu.; Kirillova, N. V.; Kosolapov, V. A.; Tibir'kova, E. V.; Salaznikova, O. A.; Naumenko, L. V. y Gurova, N. A. Synthesis and pharmacological activity of 9-R-2-halogenophenylimidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 345-351.

48. Neochoritis, C. G.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D. J. y Choli-Papadopoulou, T. One-pot microwave assisted synthesis under green chemistry conditions, antioxidant screening, and cytotoxicity assessments of benzimidazole Schiff bases and pyrimido[1,2-a]benzimidazol-3(4H)-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 297-306.

49. Kerimov, Ä.; Ayhan-Kälcägil, G.; Özdamar, E. D.; Can-Eke, B.; Coban, T.; Özbey, S. y Kazak, C. Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles bearing a benzimidazole moiety as antioxidants. *Arch. Pharm. Chem.* **2012**, *345*, 549-556.

Actividad antiparasitaria

50. Torres-Gómez, H.; Hernández-Núñez, E.; León-Rivera, I.; Guerrero-Alvarez, J.; Cedillo-Rivera, R.; Moo-Puc, R.; Argotte-Ramos, R.; Rodríguez-Gutiérrez, M.; Chan-Bacab, M. J. y Navarrete-Vázquez, G. Design, synthesis and in vitro antiprotozoal activity of benzimidazole-pentamidine hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3147-3151.

51. Boiani, M.; Boiani, L.; Merlino, A.; Hernández, P.; Chidichimo, A.; Cazzulob, J. J.; Cerecetto, H. y González, M. Second generation of 2H-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives as anti-trypanosomatid agents: Synthesis, biological evaluation, and mode of action studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4426-4433.
52. Valdez-Padilla, D.; Rodríguez-Morales, S.; Hernández-Campos, A.; Hernández-Luis, F.; Yépez-Mulia, L.; Tapia-Contreras, A. y Castillo, R. Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1724-1730.
53. Palomares-Alonso, F.; Jung-Cook, H.; Pérez-Villanueva, J.; Piliado, J. C.; Rodríguez-Morales, S.; Palencia-Hernández, G.; López-Balbiaux, N.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R. y Hernández-Luis, F. Synthesis and in vitro cysticidal activity of new benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1794-1800.
54. Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M. y Yépez-Mulia, L. Synthesis and biological activity of 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole derivatives against some protozoa and *Trichinella spiralis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3135-3141.
55. Mavrova, A. T.; Vuchev, D.; Anichina, K. y Vassilev, N. Synthesis, antitrichinellosis and antiprotozoal activity of some novel thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones containing benzimidazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5856-5861.

Actividad antitumoral

56. Hranjec, M.; Kralj, M.; Piantanida, I.; Sedic, M.; Suman, L.; Pavelic, K. y Karminski-Zamola, G. Novel cyano- and amidino-substituted derivatives of styryl-2-benzimidazoles and benzimidazo[1,2-a]quinolines. Synthesis, photochemical synthesis, DNA binding, and antitumor evaluation, part 3. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5696-5711.

57. Ramurthy, S.; Subramanian, S.; Aikawa, M.; Amiri, P.; Costales, A.; Dove, J.; Fong, S.; Jansen, J. M.; Levine, B.; Ma, S.; McBride, C. M.; Michaelian, J.; Pick, T.; Poon, D. J.; Girish, S.; Shafer, C. M.; Stuart, D.; Sung, L. y Renhowe, P. A. Design and synthesis of orally bioavailable benzimidazoles as raf kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7049-7052.

58. Galal, S. A.; Hegab, K. H.; Kassab, A. S.; Rodriguez, M. L.; Kerwin, S. M.; El-Khamry, A. A. y El Diwani, H. I. New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1500-1508.

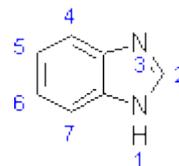
59. Rubbiani, R.; Kitanovic, I.; Alborzinia, H.; Can, S.; Kitanovic, A.; Onambele, L. A.; Stefanopoulou, M.; Geldmacher, Y.; Sheldrick, W. S.; Wolber, G.; Prokop, A.; Wölfl, S. y Ott, I. Benzimidazol-2-ylidene gold(I) complexes are thioredoxin reductase inhibitors with multiple antitumor properties. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8608-8618.

60. Singh, M. y Tandon, V. Synthesis and biological activity of novel inhibitors of topoisomerase I: 2-Aryl-substituted 2-bis-1H-benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 659-669.

61. Certal, V.; Halley, F.; Virone-Oddos, A.; Delorme, C.; Karlsson, A.; Rak, A.; Thompson, F.; Filoche-Rommé, B.; El-Ahmad, Y.; Carry, J.; Abecassis, A.;

Lejeune, P.; Vincent, L.; Bonnevaux, H.; Nicolas, J.; Bertrand, T.; Marquette, J.; Michot, N.; Benard, T.; Below, P.; Vade, I.; Chatreaux, F.; Lebourg, G.; Pilorge, F.; Angouillant-Boniface, O.; Louboutin, A.; Lengauer, C. y Schio, L. Discovery and optimization of new benzimidazole- and benzoxazole-pyrimidone selective PI3K β inhibitors for the treatment of phosphatase and TENsin homologue (PTEN)-deficient cancers. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4788-4805.

Tabla 1. La relación estructura actividad (SAR) muestra que la sustitución de diferentes grupos en el anillo del bencimidazol incrementa cada respectiva actividad



Actividad	Sustitución en 2ª posición	Sustitución en 1ª posición	Sustitución en 5ª posición	Sustitución en 6ª posición	Sustitución en 4ª posición	Sustitución en 7ª posición
Anticonvulsivante	<i>N</i> -(2-sustituido-5-oxo-1,3-tiazolidin-4-il)-2-sulfanilacetamida (5-sustituido-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanotiol					
	4-clorofenil			Nitro		
	Fenoximetil	2-aril-5-metil-1,3,4-oxadiazol <i>N</i> '-[(<i>E</i>)-4-sustituido-fenilmetilideno]acetohidrazida				
	(1 <i>E</i>)-1-(sustituido-feniletil)hidrazina	<i>N</i> -fenil-carbotioamida 2-(butilamino)-1-(sustituido-fenil)-2-oxoetil sulfanilacetato				
Antidiabética	Furan-2-il-ácido fosfónico	Isobutil	Fluoro		Amino	Etil
	4-[[(<i>trans</i> -4- <i>ter</i> -butilciclohexil)amino]metil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)benzamida	Metil	Trifluorometil			
	benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]tiazepin-5(10 <i>H</i>)-ona			Hidroxi		
	Piridina		Etilsulfonil fenoxi	1-metilpirrolidina 2,5-diona		
			Fluoro fenoxi	Etilacetil pirrolidina		

		Neopentil Etil	Nitrógeno Nitrógeno	Acetil pirrolidina	Nitrógeno
Antihipertensiva	1,2,5-oxadiazol-4-il-3-amina			<i>N</i> -(3-oxifenil)-4-morfolinoetoxibenzamida	
	Butil	4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico	Propionamida		
	5-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-4-sustituido-imidazo[1,2-a]bencimidazol diclorhidratos	<i>N</i> -sustituido-etanaminas			
	3-hidroxido-4-metoxifenil		Nitro		
	Propil	5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-1 <i>H</i> -tetrazol		<i>N</i> -(2-fenilpropil)acetamida	Metil
			Aminas secundarias y terciarias		
Antiinflamatoria	Carboxilo		Cloro		
	Propil	3-metilpiridina	Nitro		
	Etenilbenceno	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -metiletanamina Metilpiperidin-1-il			
	5-pirazol-4-il-tiofeno-2-carboxamida	Propionamida	<i>N</i> -metilbenzamida		
	2-mercapto- <i>N</i> -fenilacetamida				
	<i>N</i> -[(<i>Z</i>)-2-(sustituido-fenil)etenil]benzamida				
Antimicrobiana		2,6-diclorobenzil 1-feniletil éter			
	3-fluorofenil	4-metil-1-(sustituido-fenil)-[1,2,3]-triazol			
	Metil	3-cloro-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metilfenil)-2-azetidinona			
		5-metil-2-(2-clorofenil-metilideno-amino)-1,3,4-tiadiazol			

	<i>N</i> -[(<i>E</i>)-(4-sustituido-fenil)metilideno]benzohidrazida	5-metil-2-(4-sustituido-fenil)-1,3,4-oxadiazol			
	6-sustituido-tetrazolio[1, 5- <i>a</i>]quinolina		Bromo Metil Cloro		
	6-sustituido-2-(4-fluorofenil)quinolina			Cloro	Nitrógeno
Antiviral	Carboxamidino Imidazolin-2-il-amidino		<i>N</i> -metil-pirrol-2-il Piridin-2-il		
	6-bromo-3-(sulfanilmetil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	(2",3",4",6"-tetra- <i>O</i> -acetil)glucopiranos-1"-il	Fluoro		
	<i>N,N</i> -dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina				<i>N</i> -(2-aminoetil)carboxamida Propan-1-amina <i>N,N</i> -dimetilpropan-1-amina 1-propilpirrolidina 4-metilpiperazin-1-il
	4-nitro-fenil Anilina <i>N</i> -fenilacetamida		Cloro Nitro	Cloro	
	Piridin-2il				2-({5-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,3-dihidroxi-2-metilpropil]-2-nitrofenil}amino)-etanona
	Sustituido-fenil	Ciclohexil	(2 <i>E</i>)-1-[(aminosulfanil)metil]-2-etilidenohidrazina Acetil		
Antioxidante	Fenil Piridin-4-il	5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol 1-cloro-4-metilfenil		1,3,4-oxadiazol-5-il-2-tiol	
	4-clorofenil 4-metoxifenil 3,4-dimetoxifenil 4-benciloxi	2-acetil- <i>N</i> -metilhidrazinacarbotioamida	Cloro	Cloro	
		<i>N</i> ,5-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina			

		4,5-dimetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiona			
	2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il				Carboxamida
	9- <i>R</i> -2-halógenofenilimidazo[1,2- <i>a</i>]bencimidazol	Aminas terciarias			
	1-(4-sustituido-3-sustituido-fenil)etanimina				
	4-(4-sustituido-3-sustituido-fenil)-2-(4-sustituido-4-sustituido-fenil)-4-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3(4 <i>H</i>)-ona				
	4-clorofenil	2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol			
Antiparasitaria	1,5-bis(4-(5-sustituido-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)fenoxi)pentano		Metoxi Metil Trifluorometil		
	5-metilespiro[benzo[<i>d</i>]imidazol-2,1'-ciclopentano] 1,3-dióxido				
	Etil carboxilato	Metil	Cloro	Cloro	
	Metil carbamato		4-nitrobencil carboxilato Piperidin-1-il)metanona		
	Trifluorometil		2,3-diclorofenoxi 1-naftiloxi	2,3-diclorofenoxi	
	6-sustituido-5-sustituido-2-(2-sulfaniletil)tieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	Propil Nitro Etil 2-etil-6-sustituido-5-sustituido-tieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	Nitro		

Antitumoral	Etilbenceno 1-cloro-2-etilbenceno	Metil	Clorhidrato de imidazol-1-il (Morfolin-4-ilamino)clorhidrato de carboxamida	Clorhidrato de imidazol- 1-il
	4-bromoanilina 3-(4-piridil)anilina		4-oxi- <i>N</i> -metilpiridina-2- carboxamida	
	Cloro-oro(I)	Etil Bencil Difenilmetil	Complejo [Ag(L ₁)NO ₃ (H ₂ O)]carbohidracida	
	2,4-difluorofenil 2,4-diclorofenil 3,4-dimetoxifenil 3,4,5-trimetoxifenil		6-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> - bencimidazol-2-il	
	2-metil-6-(morfolin-4- il)pirimidin-4(5H)-ona			