

## POTENTIAL OF IMIDAZOLE-CONTAINING DERIVATIVES FOR PRACTICAL APPLICATION (Review)

A.B. Kaldybayeva <sup>1,2</sup>, K.D. Praliyev <sup>1</sup>, A. Sergazy <sup>2</sup>, A.E. Malmakova <sup>1</sup>, V.K. Yu <sup>1</sup>

<sup>1</sup>JSC «A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences», Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

E-mail: [altin\\_28.94@mail.ru](mailto:altin_28.94@mail.ru)

**Abstract.** *Introduction.* The imidazole ring is becoming a popular structural fragment in synthetic pharmaceuticals, being an ionizing and aromatic component, which activates pharmacokinetic properties. The imidazole cycle is present in many antiprototic, antifungal and antihypertensive drugs, antibiotics and others. These structures are effective against various strains of microorganisms. The imidazole block is contained in the anticancer drug mercaptopurine, which has an effect by interfering with the DNA activity in the treatment of leukemia. *Purpose:* to review imidazole derivatives with various types of physiological and/or other actions published in the scientific literature over the last twenty years. *Objects of research:* imidazole derivatives. *Results.* An imidazole fragment is contained in a large number of natural products and clinically active drug molecules. Most of the publications relate to the study of the therapeutic possibilities of new structures of the class of imidazole derivatives for medical use. However, the potential of imidazole-containing molecules is not limited only to BAS, their other properties are interesting, in particular such one as corrosion inhibition. *Conclusion:* The introduction of a highly active imidazole fragment into an organic molecule stimulated the appearance of notable achievements in the field of chemotherapeutic and antibacterial agents. The active synthetic search for highly active imidazole compounds continues not only in the field of biologically active compounds, but also as the potential anticorrosive and other agents.

**Keywords:** imidazole derivatives, biological activity, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, analgesic, anticancer activity

<i>Kaldybayeva Altynay Bekbolkyzy</i>	<i>Ph.D., Researcher, Lecturer, E-mail: <a href="mailto:altin_28.94@mail.ru">altin_28.94@mail.ru</a></i>
<i>Praliyev Kaldybay Djailovich</i>	<i>Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, E-mail: <a href="mailto:praliyevkd@mail.ru">praliyevkd@mail.ru</a></i>
<i>Sergazy Aida</i>	<i>Student, E-mail: <a href="mailto:sergazyaida@gmail.com">sergazyaida@gmail.com</a></i>
<i>Malmakova Aigul Yerbosynovna</i>	<i>Ph.D., Leading Researcher, E-mail: <a href="mailto:malmakova@mail.ru">malmakova@mail.ru</a></i>
<i>Yu Valentina Konstantinovna</i>	<i>Deputy Head of the laboratory, Doctor of Chemical Sciences, Professor acting, E-mail: <a href="mailto:yu_vk@mail.ru">yu_vk@mail.ru</a></i>

**Citation:** Kaldybayeva A.B., Praliyev K.D., Sergazy A., Malmakova A.E., Yu V.K. Potential of imidazole-containing derivatives for practical application (Review). *Chem. J. Kaz.*, **2023**, 2(82), 58-78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2023-2.2710-1185.14>

## ПОТЕНЦИАЛ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПРИМЕНИМОСТИ ИМИДАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (Обзор)

*А.Б. Калдыбаева<sup>1,2</sup>, К.Д. Пралиев<sup>1</sup>, А. Сергазы<sup>2</sup>, А.Е. Малмакова<sup>1</sup>, В.К. Ю<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

E-mail: [altin\\_28.94@mail.ru](mailto:altin_28.94@mail.ru)

**Резюме.** *Введение.* Имидазолное кольцо становится популярным структурным фрагментом в синтетических фармацевтических препаратах, являясь ионизирующим и ароматическим компонентом, которое активирует фармакокинетические свойства. Имидазольный цикл присутствует во многих антипротозойных, противогрибковых и гипотензивных препаратах, антибиотиках и других. Данные структуры эффективны против различных штаммов микроорганизмов. Имидазольный блок содержится в противоопухолевом препарате меркаптопурин, оказывающим действие путем вмешательства в активность ДНК при лечении лейкемии. *Цель.* Провести обзор производных имидазола с различными типами физиологического и/или другого действия, опубликованных в научной литературе за последнее двадцатилетие. *Объекты исследования* производные имидазола. *Результаты.* Фрагмент имидазола содержится в большом количестве натуральных продуктов и клинически активных молекул лекарственных средств. Большая часть публикаций относится к исследованию терапевтических возможностей новых структур класса производных имидазола для медицинского применения. Однако, потенциал имидазол-содержащих молекул не ограничивается только биологической активностью; интересны другие их свойства, в частности, такие как ингибирование коррозии. *Заключение.* Внедрение высокоактивного имидазольного фрагмента в органическую молекулу стимулировало появление заметных достижений в области химиотерапевтических и антибактериальных средств. Активный синтетический поиск высокоактивных имидазольных соединений продолжается не только в области биологически активных соединений, но и как потенциальных противокоррозийных и других средств.

**Ключевые слова:** производные имидазола, биологическая активность, противовирусная, противогрибковая, противовоспалительная, обезболивающая, противораковая активность

<i>Калдыбаева Алтынай Бекболқызы</i>	<i>PhD, научный сотрудник, преподаватель</i>
<i>Пралиев Калдыбай Джайлович</i>	<i>Академик Национальной академии наук Республики Казахстан</i>
<i>Сергазы Аида</i>	<i>Студент</i>
<i>Малмакова Айгуль Ербосыновна</i>	<i>PhD, ведущий научный сотрудник</i>
<i>Ю Валентина Константиновна</i>	<i>Исполняющий обязанности заведующего лабораторией, доктор химических наук, профессор</i>

### 1. Введение

Биологически значимые молекулы, включая большое число лекарственных средств, имеют в своем составе гетероциклический фрагмент. Часто присутствие гетероатомов и/или функционально-замещенных групп придает преимущественную специфичность их биологическим свойствам. Химия гетероциклических соединений и изучение их биодействия представляет перспективную научную область исследований, а имидазол является одним из компонентов, который

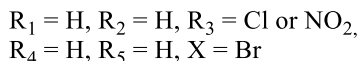
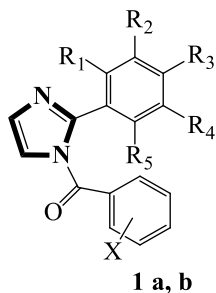
привлекает внимание ученых из-за его растущего потенциала для медицинской химии [1].

В настоящем обзоре предпринята попытка собрать и проанализировать информацию за период последнего двадцатилетия по биологически активным производным имидазола.

## 2. Биологические свойства производных имидазола

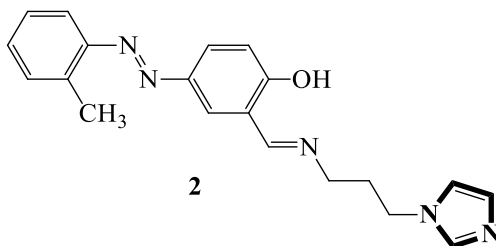
### 2.1 Новые производные имидазола с противовирусной и противогрибковой активностью

Sharma D. и коллеги синтезировали (замещенный фенил)-[2-(замещенный фенил)имидазол-1-ил]метаноны (1 a, b) и провели скрининг против вирусных штаммов. В соответствии с полученными результатами биоскрининга 1 a, b выбраны в качестве сильнейших противовирусных средств [2].



1 a, b

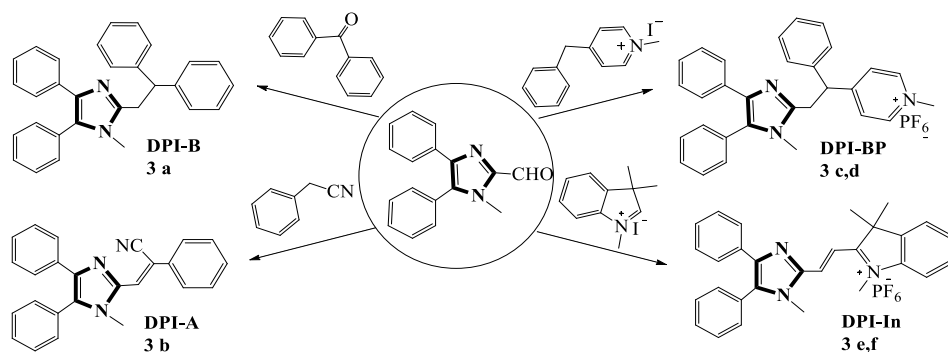
В работе [3] при оценке противогрибковой активности производных имидазола показан высокий результат способности лиганда (2) ингибировать рост грибов *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Scedosporium apiospermum*. Стоит отметить, что 2 обладает высокой активностью в отношении *Candida albicans* даже при концентрации 0,1 мкг/мл, что в 10 раз ниже контрольной концентрации противогрибкового amphotericin B. (1 мкг/мл).



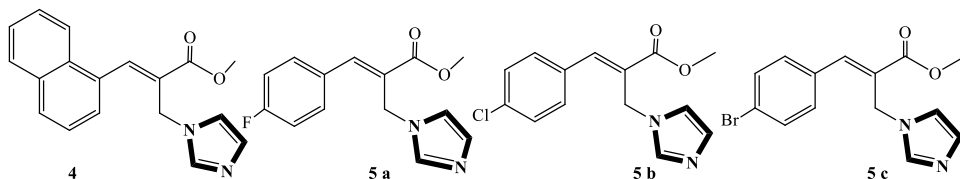
2

С учетом биологической безопасности для противогрибковых исследований производных имидазола в качестве репрезентативных видов, авторами [4] выбраны непатогенные грибы и дрожжи. Исследования

проведены путем мониторинга изменений оптической плотности (OD) дрожжей, инкубированных с четырьмя производными имидазола DPI-B, DPI-A, DPI-ВР и DPI-In (3 a-f) в водной фазе. Благодаря наличию фрагмента пиридиния в DPI-ВР производные (3 с, d) благоприятствуют митохондриям для получения изображений специфических органелл с высоким разрешением. DPI-In (3 e, f) является наиболее мощным противогрибковым средством среди исследованных структур, демонстрируя лучшую эффективность, чем коммерчески доступный противогрибковый препарат миконазол [4].

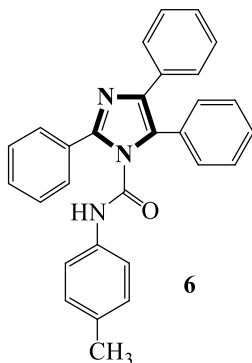


Авторами [5] активность производных имидазола (4, 5 а-с) против грибка *Cryptococcus neoformans* изучалась дисковым методом Кирби-Бауэра, который дает быструю и качественную информацию по биологической активности молекул. Согласно результатам исследования, все производные (4, 5 а-с) могли быть активными в области значений торможения (1-3,7 см) от хороших до средних (1 см означает, что торможения не было). Дополнительно для 4, 5 а-с определены значения минимальной концентрации ингибирования (МКИ).



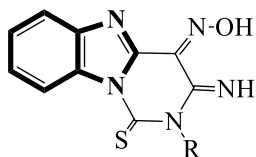
Синтезирован новый ряд производных 2,4,5-трифенил-1H-имидазол-1-ила и протестирована *in vitro* их фармакологическая активность с использованием клотримазола (противогрибковая), ципрофлоксацина (противомикробная) и фенилбутазона (противовоспалительная) в качестве стандартных препаратов сравнения. Все производные протестированы на активность в отношении грибов *Candida albicans*, а также микроорганизмов *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* при этом соединение (6)

показало наибольшую активность. Установлено, что соединение (6), при концентрации 100 мг/кг, представляет 76,11 % ингибирования объема отека крысиной лапы через 4 часа, тогда как стандартный препарат фенилбутазон в это время показал 85,07 % ингибирования объема отека крысиной лапы [6].



## 2.2 Противовоспалительные и обезболивающие производные имидазола и бензимидазола

Обнаружено, что новые производные пиридино [1,6-а] бензимидазола и пиридиноимидазо [4,5-б] пиридина являются сильными противовоспалительными и обезболивающими средствами. Соединение (7 а) показало наибольшую противовоспалительную и обезболивающую активность, а производное (7 б) оказалось наиболее активным противомикробным средством [7].

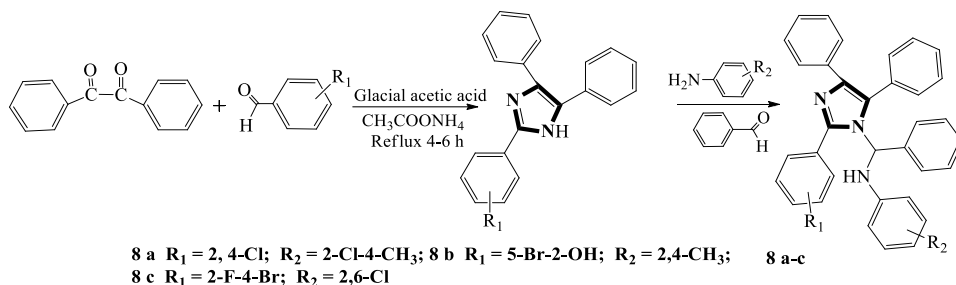


**7 а** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl

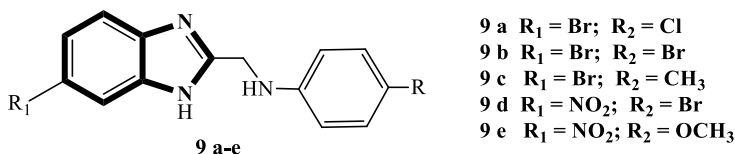
**7 б** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**7 а, б**

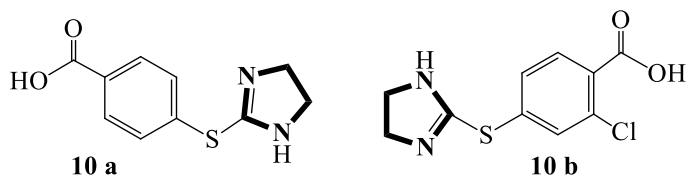
Производные по аминогруппе N-[(2-замещенного фенил)-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил](фенил)метил]амин (8 а-с) синтезированы из производных 2-замещенного 4,5-дифенилимидазола, исходя из бензила и ароматического альдегида [8]. Синтезированные соединения проверены на анальгетическую и противовоспалительную активность на крысах методами горячей пластинки (55 ± 0,5 °С) и введением каррагинана (0,1 мл 2 % мас./об.). Оказалось, что 8 а-б продемонстрировали противовоспалительную активность, в то время как 8 а-с показали хороший анальгетический эффект при концентрации 50 мг/кг массы тела. В качестве стандартного препарата были использованы диклофенак натрия (противовоспалительная) и нимесулид (анальгетическая).



Показано [9], что серия производных 2-метиламинобензимидазола (9 а-е), в частности (9 а), показала хороший анальгетический эффект по сравнению со стандартным препаратом нимесулидом.



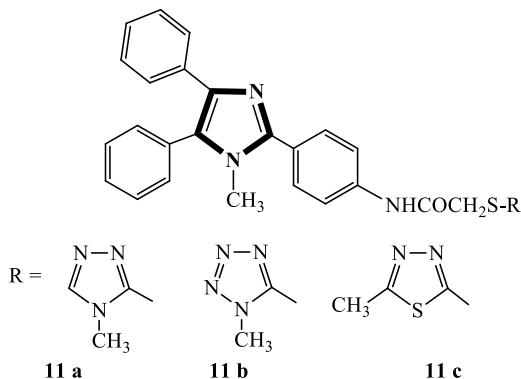
Новые имидазолы были синтезированы и оценены на противовоспалительную и обезболивающую активность. Противовоспалительную активность новых соединений определяли по вызванному каррагинаном отеку задней лапы с использованием индометацина в качестве стандарта, а анальгетическую активность оценивали методом горячей пластины; было обнаружено, что в программе iGEMDOCK соединения (10 а) и (10 б) хорошо сочетаются с белком циклооксигеназой (ЦОГ-1) [10].



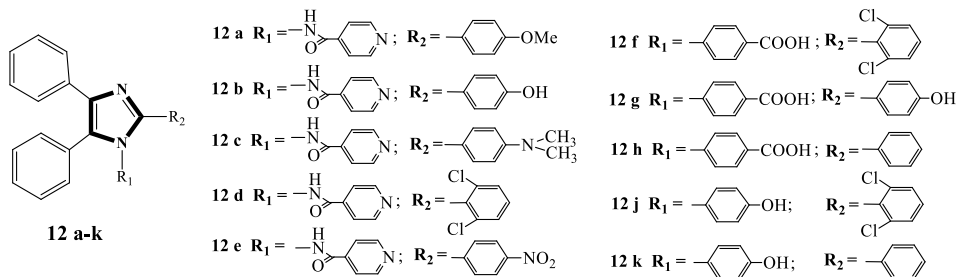
### 2.3 Производные имидазола, обладающие противораковой и противотуберкулезной активностью

Özkay Y., Iskar I., Incesu Z., Akalin G.E. доказали, что производные имидазола-(бенз)азола и имидазолаэпиперазина (11 а-с) проявляют противоопухолевую активность в отношении клеток HT-29 и MCF-7 в диапазоне концентраций 0,64–80 мг/мл. Исследование проводили с методом межрегиональным транзиттелеком (МТТ) и с применением цисплатина как

стандарта. Значение  $IC_{50}$  11 а-с составляет 10.7-3.2, 1.6-4.5, 2.7-3.2 мкг/мл против клеток HT-29 и MCF-7, соответственно [11].

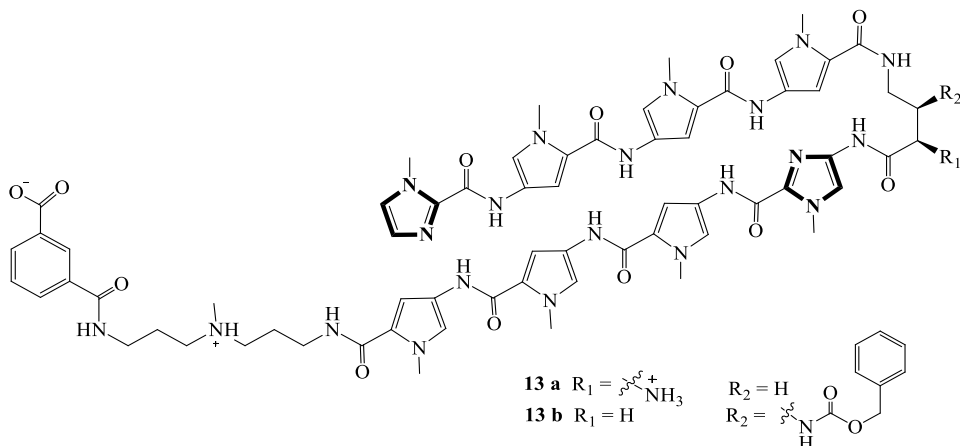


Десять арилимидазолов **12 (a-k)** с химиотерапевтическими фармакофорами синтезированы и проведена оценка их антибактериальной и противоопухолевой активности. Оказалось, что эти соединения обладали хорошим действием против бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в концентрациях 8-16 мкг/мл. Кроме того, описанные производные имидазола проявили выраженную цитотоксическую активность на клетках *Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC)* и *Dalton Lyphoma Ascites (DLA)*. Соединение (**12 c, e**) вместе со  $CTC_{50}$  (*Common toxicity criteria 50*) со значением 500 и 489,34 мкг/мл показало наилучшие результаты против рака клеток *EAC* и *DLA* в дозировке 98,56 и 31,25 мкг/мл [12].

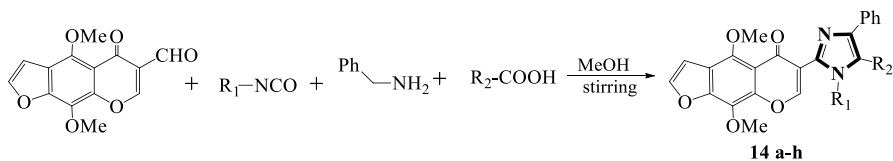


В следующей работе [13] полиамиды (**13 a, b**), связывающие с малой бороздкой, точнее с более узкой из двух борозд в двойной спирали ДНК шпильку (последовательность нуклеотидов) пиррол-имидазол (Py-Im), препятствовали активности РНК-полимеразы II (RNAP2) в культуре клеток. Обработка клеток с полиамидами активировала передачу сигналов p53 в клетках рака предстательной железы LNCaP без заметного повреждения ДНК и при этом проявляли противоопухолевую активности в модели

ксенотрансплантата опухоли предстательной железы с ограниченной токсичностью со значением  $IC_{50} 7.0 \pm 2.8$  мкМ.



Полученные производные фухрохрома и оксазоцина оценены на активность на двух линиях клеток человека - против гепатоцеллюлярной карциномы (Нер G2) и рака молочной железы (MCF7). Результаты показали, что производные фухрохрома (**14 a-h**) активны против MCF7 по сравнению со стандартным препаратом доксорубицином [14]. Кроме того, молекулярная стыковка новых производных фухрохрома и оксазоцина показала хорошую корреляцию со своими биологическими результатами при изучении характера их связывания и близости к активному сайту EGFR (PDB ID:5CAV) методом молекулярного докинга с использованием программы MOE 2008.10.



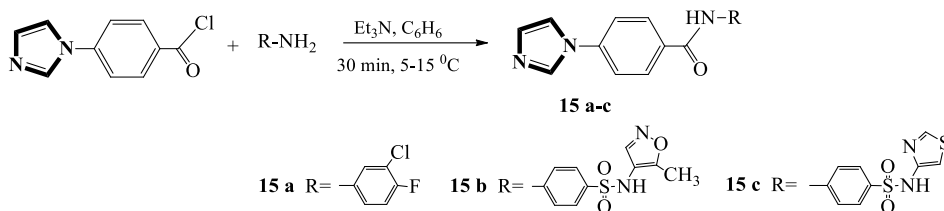
- 14 a**  $R_1 = R_2 = \text{Ph}$ ; **14 b**  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$   
**14 c**  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = 4\text{-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ; **14 d**  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R_2 = 4\text{-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$   
**14 e**  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ; **14 f**  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R_2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$   
**14 g**  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ; **14 h**  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R_2 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$

#### 2.4 Имидазолсодержащие производные с антимикробным и антибактериальным действием

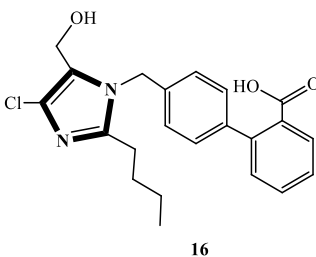
Функционализацией различных анилинов и сульфаниламидов синтезированы производные 1-замещенного имидазола и испытаны на противоопухолевую и противомикробную активность. Соединение (**15 a**) показало высокую противоопухолевую, соединение (**15 b**) -



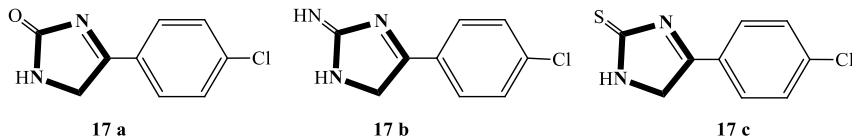
противогрибковую, а соединение (**15 c**) - антибактериальную активность [15].



Найдено, что 4'-{(2-Бутил-4-хлор-5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1-[(4-хлор-5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1)-ил]метил}бифенил-2-карбоновая кислота (**16**) в концентрации 100 мкг/мл в питательной агаризованной среде обладает антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* [16].

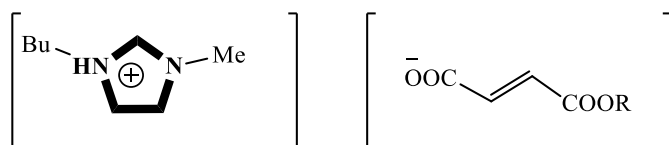


Синтезированы соединения (4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он/имин/тион (**17 a-c**) и оценена их антимикробная активность [17]. Производные изучены в отношении микробов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris*. Оказалось, что *Proteus vulgaris* проявлял чувствительность практически ко всем синтезированным гетероциклам, тогда как в отношении *Staphylococcus aureus* наблюдалась низкая чувствительность. Установлено, что производные имидазола обладают хорошей активностью в отношении *Escherichia coli* и умеренной - в отношении *Salmonella typhi*.



Антимикробные свойства фумаратных анионных производных имидазола [BMIM] [MRF] (**18 a-d**) изучали на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*, положительном штамме *Bacillus subtilis* и отрицательном штамме *Escherichia coli*, оценивая активность путем измерения диаметра зоны

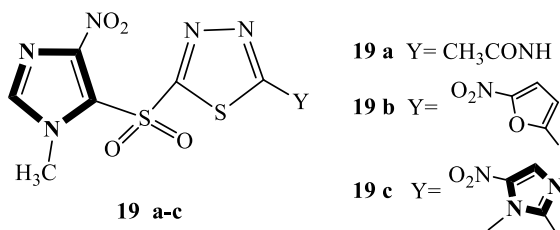
ингибирования роста штаммов микроорганизмов. Показано, что [BMIM][MRF] (**18 a-d**) был более активен, чем коммерчески доступный сорбат калия (диаметр зоны <9,2 мм для всех протестированных штаммов). Производные с другими анионами (хлорид, оксалат, малеат и тартраты), как и ожидалось, тестируемые штаммы не проявляли чувствительность к ним [18].



**18 a-c [BMIM][MRF]**

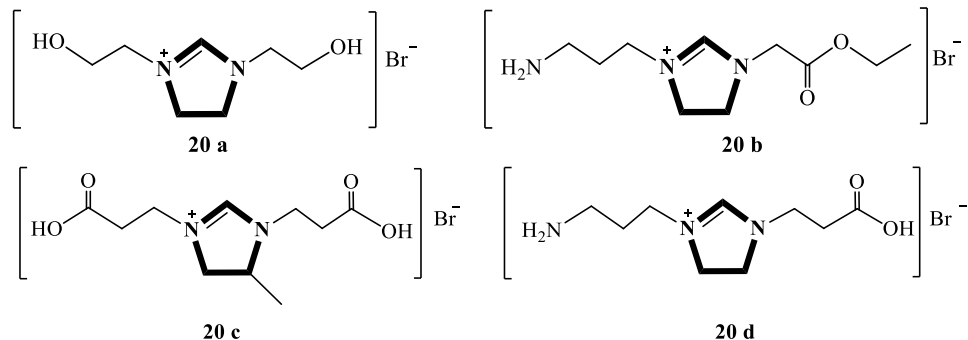
**18 a** R = CH<sub>3</sub>; **18 b** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>; **18 c** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>; **18 d** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>

В работе [19] описана активность производных (**19 a-c**) против грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных бактерий (*Kelebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*), которая определялась методом разбавления. Соединения (**19 b**) и (**19 c**) показали более высокую активность против грамположительных бактерий по сравнению с грамотрицательными в дозах 2-8 мкг/мл и 8-16 мкг/мл, но уступали таковой у эталонного препарата норфлоксацина. Производное (**19 a**) не проявляло заметной антибактериальной активности.

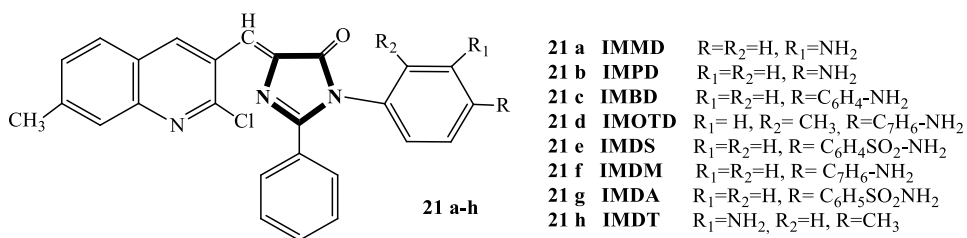


Uluçam G. и его коллеги [20] определяли биологическую активность солей имидазолсодержащих производных (**20 a-d**) *in vitro* на бактериях и некоторых линиях раковых клеток методом разбавления в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов [21]. Бромид 1,3-бис(2-гидроксиэтил)имидазолидиния (**20 a**) и бромид 3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(3-аминопропил)-1*H*-имидазолидиния (**20 b**) показали эффективность против *Bacillus cereus* American Type Culture Collection (ATCC 11778) при концентрации 1,6 мкМ (значение IC<sub>50</sub> составило 17 и 29 мкМ против *Bacillus cereus*), в то время как 1,3-бис(2-карбоксиэтил)-4-метил-1*H*-имидазол-3-иум бромид (**20 c**) был эффективен в отношении линии раковых клеток (*HeLa*) шейного отдела человека, а 3-(2-

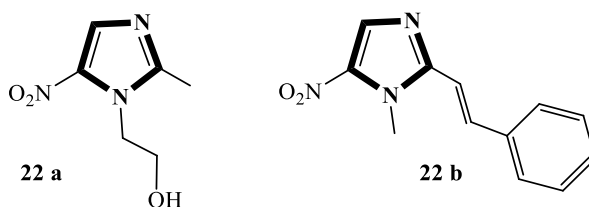
карбоксиэтил)-1-(3-аминопропил)-1*H*-имидазол-3-иум бромид (**20 d**) - линий рака печени человека (*Нер G2*).



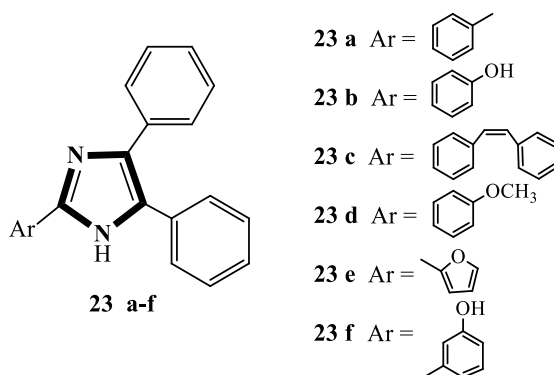
Parab R.H. и Dixit B.C. исследовали производные (**21 a-h**) на *in vitro* противомикробную активность [22]. Оказалось, что из 8 соединений имидазола IMMD (**21 a**), IMBD (**21 c**), IMDM (**21 f**) показали умеренное ингибирование в отношении грамотрицательных бактерий, в частности *Escherichia coli*, тогда как IMBD (**21 c**), IMDM (**21 f**) и IMOTD (**21 d**) проявляли максимальную активность на штаммах большинства взятых в эксперимент грамотрицательных микроорганизмов в дозах 12-35 мкг/мл. А для грамположительных организмов почти все производные продемонстрировали максимальное ингибирование, особенно IMPD (**21 b**) и IMBD (**21 c**) показали самое высокое ингибирование против *Bacillus megaterium*, а IMMD (**21 a**) и IMDT (**21 h**) - против *Candida albicans*.



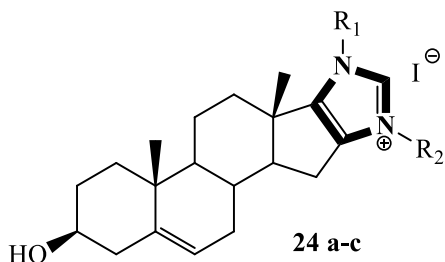
Показано [23], что 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол (**22 a**) и 1-метил-5-нитро-2-[(*E*)-2-фенилэтинил]-1*H*-имидазол (**22 b**) в концентрациях 2.1 и 39 мкМ, соответственно, в анаэробных условиях обладает антимикробной активностью в отношении *Giardia lamblia*.



Антимикробная активность с использованием метода диффузии агара на чашечках 2,4,5-тризамещенных производных имидазола (**23 a-f**) в отношении положительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и отрицательных бактерий (*Escherichia coli*) подтверждена в исследовании [24]. Оказалось, что 5-(4-метоксифенил)-2,4-дифенил-1*H*-имидазол (**23 d**) проявлял наибольшую активность против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* при 23 и 24 мкг/мл, соответственно.



Hryniewicka A. и ее коллеги определяли антибактериальную и противогрибковую активность имидазолиевых солей (**24 a-c**) в концентрации от 2 до 128 мкг/мл против бактериальных (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, экологических штаммов *Corynebacterium spp.* и *Brevibacterium spp.*) и грибковых (*Candida albicans*) видов с методом микродиффузии бульона в 96-луночных планшетах [25]. Выявлено, что соединения показали высокую активность в отношении грамположительных бактерий и *Candida albicans* в диапазоне концентраций от 4 до 64 мкг/мл, а также хорошую совместимость с представителями клеток-хозяев в количествах, соответствующих значению минимальных ингибирующих концентрации (MIC).



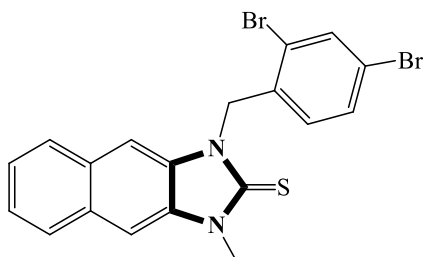
**24 a**  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{CH}_3$

**24 b**  $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7$ ;  $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$

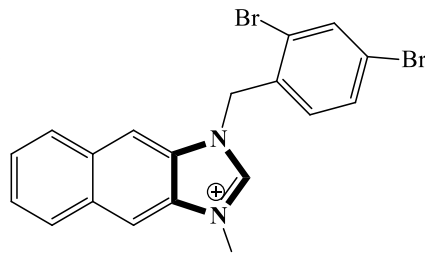
**24 c**  $R_1 = \text{CHC}_6\text{H}_5$ ;  $R_2 = \text{CHC}_6\text{H}_5$

Производные имидазола, полученных из замещенных пириимидина оценены на активность против трех изолятов двух типов бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*) и двух типов грибов (*Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*) с использованием трех различных концентраций (5, 10, 20 мкг/мл). Показано, что производные имидазола обладают высокой эффективной активностью по отношению ко многим типам бактерий и грибов [26].

Оказалось, что некоторые производные имидазола обладают способностью обнаруживать гипохлорит ( $\text{HOCl}/\text{ClO}^-$ ) *in vivo*, которое используется для выявления и визуализации инфекции. В работе [27] сообщается об использовании имидазолин-2-тионов ( $\text{R}_1\text{SR}_2$ ), которые как позволяют выявить  $\text{ClO}^-$ , так и уничтожить бактерии. Кроме того, DIM (**25 a**), который был получен в результате обработки DSM (**25 b**) гипохлорит-анионом ( $\text{ClO}^-$ ) в дозах 1-8 и 20-140 мкМ, продемонстрировал антибактериальную эффективность не только в отношении кишечной палочки (*Escherichia coli*) и золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), но и в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) и продуцирующей  $\beta$ -лактамазу *Escherichia coli* расширенного спектра действия (ESBL-EC), то есть устойчивых к антибиотикам бактерий.



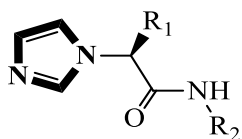
**DSM 25 a**



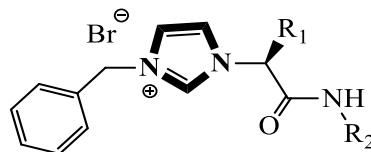
**DIM 25 b**

Антибактериальная активность имидазолов и имидазолиевых солей (**26-28 a-c**) в значительной степени зависит от их липофильности, которую можно регулировать путем введения различных гидрофобных заместителей на атомах азота имидазольного или имидазолиевого кольца молекулы.

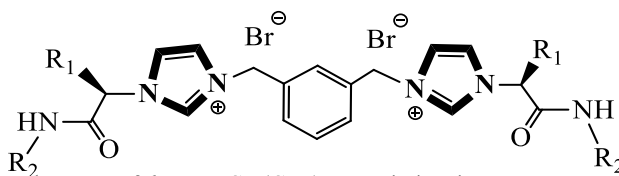
Принимая это во внимание, авторы исследования [28] синтезировали серию имидазолов и имидазолиевых солей и протестировали их антибактериальную активность против двух модельных штаммов бактерий - грамотрицательных *Escherichia coli* и грамположительных *Bacillus subtilis* со значениями  $IC_{50}$  0.8-61 мкг/мл. Результаты показали, что соединения (**26 a, b** и **28 a, b**) были наиболее активны в отношении *Bacillus subtilis* в концентрации 16 мкг/мл или ниже.



**26 a**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$   
**27 a**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{butyl}$   
**28 a**  $R_1 = CH_2Ph$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$

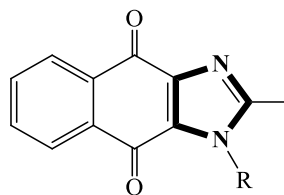


**26 b**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$   
**27 b**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{butyl}$   
**28 b**  $R_1 = CH_2Ph$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$



**26 c**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$   
**27 c**  $R_1 = CH(CH_3)_2$ ;  $R_2 = \text{butyl}$   
**28 c**  $R_1 = CH_2Ph$ ;  $R_2 = \text{dodecyl}$

Исследовано [29] антибактериальное и противогрибковое действие имидазолильных 1,4-нафтохинонов (**29**) (1-1-I-4; 1-алкил-2-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (алкил=C-C<sub>4</sub>)). Показано, что эти производные имидазола проявляют широкий спектр антибактериальной активности в отношении тестируемых штаммов бактерий (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*) в концентрациях 8-64 мкг/мл.



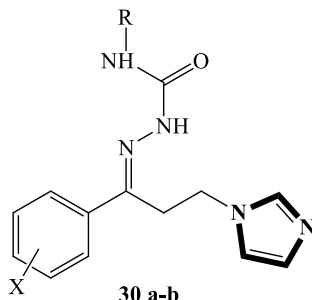
**29 I 1-4**

**29 I1**  $R = CH_3$   
**29 I2**  $R = C_2H_5$   
**29 I3**  $R = C_3H_7$   
**29 I4**  $R = C_4H_9$

### 2.5 Производные имидазола с другой активностью

Оценен противосудорожный потенциал и нейротоксичность некоторых арилсемикарбазонов (**30 a-b**), содержащих имидазоловый фрагмент [30]. Соединение (**30 b**) имело активность как наиболее активный суррогат,

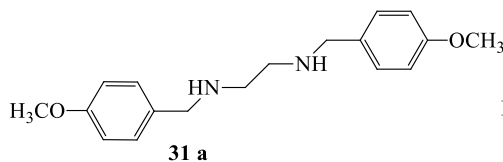
демонстрирующий 100% защиту в дозе 636 мкмоль/кг без нейротоксичности при скрининге scPTZ.



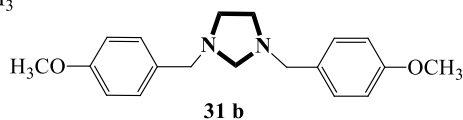
30 a-b

30 a R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; X = Br30 b R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; X = OCH<sub>3</sub>

Интересные результаты получены по биологической активности *in vitro* отношении видов *Leishmania* в рядпроизводных N,N'-дизамещенных этилендиаминов [31]. Синтезированные соединения показали хорошую активность против промастигот *Leishmania amazonensis* и *Leishmania major*. 1,2-Бис(*n*-метоксибензил)этилендиамин (**31 a**) и 1,3-бис(*n*-метоксибензил)имидазолидин (**31 b**) в дозах от 30.0 до 2.0 мкг/мл оказались эффективными внутриклеточными амастиготами с IC<sub>50</sub> 2,0 и 9,4 мкг/мл.



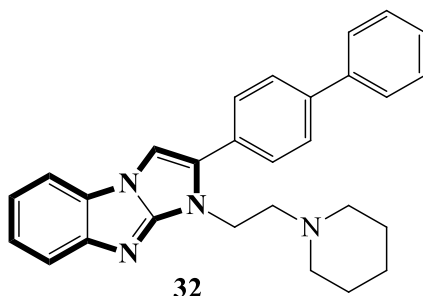
31 a



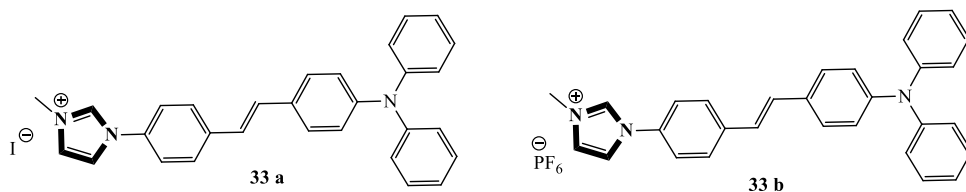
31 b

Исследовано антикоррозийное действие алкалоидного экстракта растения Boraginaceae *Trichodesma indicum* (Linn) на сталь С38 в 1 М растворе HCl методом потери веса при различных температурах (30-60 °C) в сопоставлении с имидазольными соединениями. Показано [32], что алкалоидная часть экстракта с имидазолом и бензимидазолом действует как хороший ингибитор коррозии. Максимальный ингибирующий эффект (94,5 %) наблюдался при 30 °C в концентрации 75 мг/л экстракта.

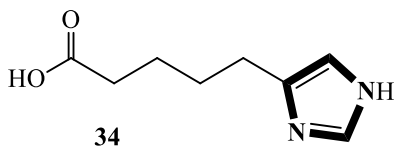
Оказалось, что производное имидазола (**32**; 30 мг/кг) может быть эффективным лечебным средством при патологических заболеваниях костей, лечении и/или профилактике потери костной массы, в том числе при остеопорозе и периодонтите [33].



Показано, что синтезированные производные имидазола (**33 a, b**) имеют более высокую степень распределения в водном внутриклеточном микроокружении в диапазоне концентраций от 10 до 20 мкМ. Это свойство связывания может стать полезным инструментом для мониторинга и исследования внутриклеточных процессов, таких как сортировка «грузов», перемещение органелл, деление клеток и транспорт в живой ткани [34].

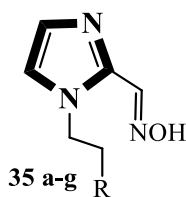


Результаты исследования [35] на мышах подтвердили, что пропионат имидазола (**34**) вырабатывается из гистидина в кишечнике в более высоких концентрациях при использовании фекальной микробиоты и ухудшает толерантность к глюкозе. Кроме того, пропионат имидазола при концентрации 50 мкМ уменьшает передачу сигналов инсулина на уровне субстрата рецептора инсулина посредством активации p38γ MAPK.



Имидазолильные альдоксимы (**35 a-g**) [36] синтезированы для увеличения скорости реактивации конъюгата органофосфата-бутирилхолинэстеразы человека (OP-hBChE). Выяснилось, что полученные альдоксимы при 0.67 мМ обладают потенциальной способностью привлекать hBChE и инициировать каталитическую деградацию ОР непосредственно в пораженной ткани и вызывает последствия холинергического перевозбуждения.





**35 a** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

**35 b** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

**35 c** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**35 d** R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**35 e** R = CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**35 f** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**35 g** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>

Оказалось, что имидазол в последние годы является фрагментом, используемым для синтеза различных соединений, обладающих активностью против микробов [37] и бактерий [38, 39], для лечения дефектов нервной и сердечно-сосудистой системы [40-42], против рака и туберкулеза [43], а также обладающих противокоррозийными и антиагрегантными свойствами [44, 45].

### 3. Заключение

Имидазольный фрагмент присутствует во многих биологически активных гетероциклических соединениях и комплексах, которые представляют широкий интерес из-за их разнообразных биологических и клинических свойств. Показано, что структурно простое имидазольное кольцо занимает важное место в медицинской химии. Разработаны фармакологические средства на основе имидазола, выведены на рынок и широко используются в клинике для профилактики и лечения различных типов заболеваний с низкой токсичностью, высокой биодоступностью, хорошей биосовместимостью и эффективным лечебным действием. Все это убедительно свидетельствует о безграничном потенциале производных имидазола. Таким образом, литературный обзор показал, насколько велики перспективы применения производных имидазола при лечении различных патологических состояний, а также и для других целей.

**Финансирование:** Научно-исследовательская работа осуществлена в рамках ПЦФ BR18574042 Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов между авторами, требующего раскрытия в данной статье.

### ИМИДАЗОЛҚҰРАМДЫ ТУЫНДЫЛАРДЫҢ ПРАКТИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ӘЛЕУЕТІ (ШОЛУ)

*А.Б. Қалдыбаева*<sup>1,2</sup>, *К.Д. Пралиев*<sup>1</sup>, *А. Серғазы*<sup>2</sup>, *А.Е. Малмакова*<sup>1</sup>, *В.К. Ю*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

E-mail: [altin\\_28.94@mail.ru](mailto:altin_28.94@mail.ru)

**Түйіндеме.** *Кіріспе.* Имидазол сақинасы фармакокинетикалық қасиеттерді белсендіретін иондаушы және ароматты компонент бола отырып, синтетикалық фармацевтикалық препараттардағы танымал құрылымдық бөлікке айналды. Имидазол циклі көптеген антипротозальді, зендерге және гипертензияға қарсы препараттарда, антибиотиктерде және басқаларында болады. Бұл құрылымдар микроағзалардың әртүрлі штаммдарына қарсы тиімділікке ие. Имидазол блогы лейкозды емдеуде ДНҚ белсенділігіне араласу арқылы әсер ететін ісікке қарсы меркаптопурин препараты құрамына кіреді. *Мақсаты.* Соңғы жиырма жылдағы ғылыми әдебиеттерде жарияланған имидазол туындыларына физиологиялық және/немесе басқа әрекеттердің әр түрлеріне шолу жасау. *Зерттеу нысандары* имидазол туындылары. *Нәтижелері.* Имидазол фрагменті көптеген табиғи өнімдерде және клиникалық белсенді дәрілік молекулаларда кездеседі. Басылымдардың көп бөлігі медициналық қолдану үшін имидазол туындылары класының жаңа құрылымдарының емдік мүмкіндіктерін зерттеуге қатысты. Алайда, құрамында имидазол бар молекулалардың потенциалы тек ББЗ-пен ғана шектелмейді, коррозияны тежеу сияқты басқа да қызықты қасиеттер тән. *Қорытынды.* Органикалық молекулаға жоғары белсенді имидазол фрагментін енгізу химиотерапия және бактерияға қарсы препараттар саласындағы елеулі жетістіктердің пайда болуын ынталандырды. Белсенділігі жоғары имидазол қосылыстарының синтетикалық жолын іздеу тек биологиялық белсенді қосылыстар саласында ғана емес, сонымен қатар коррозияға қарсы және басқа агенттер ретінде жалғасуда.

**Түйінді сөздер:** имидазол туындылары, биологиялық белсенділік, вирусқа қарсы, зенге қарсы, қабынуға қарсы, анальгетиктер, ісікке қарсы белсенділік

<b>Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы</b>	<i>PhD, ғылыми қызметкер, оқытушы</i>
<b>Пралиев Калдыбай Джайлович</b>	<i>химия ғылымдарының докторы, Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі</i>
<b>Сергазы Аида</b>	<i>студент</i>
<b>Малмакова Айгуль Ербосыновна</b>	<i>PhD, жетекші ғылыми қызметкер</i>
<b>Ю Валентина Константиновна</b>	<i>химия ғылымдарының докторы, зертхана менеджері міндетін атқарушы</i>

## Список литературы:

1. Malhotra V., Pathak S.R., Nath R., Mukherjee D., Shanker K. Substituted imidazole derivatives as novel cardiovascular agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 21, 936–939. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.12.062>
2. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V., Narang R., De Clercq E., Balzarini J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2347–2353. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.08.010>
3. Slassi S., Fix-Tailler A., Larcher G., Amine A., El-Ghayoury A. Imidazole and azo-based schiff bases ligands as highly active antifungal and antioxidant components. *Heteroat. Chem.*, **2019**, Article ID 6862170. <https://doi.org/10.1155/2019/6862170>
4. Song Zh., Zhang W., Jiang M., Sung H.H., Kwok R.T., Nie H., Williams I.D., Liu B., Tang B.Zh. Synthesis of imidazole-based aiegens with wide color tunability and exploration of their biological applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2016**, 26, 824–832. <https://doi.org/10.1002/adfm.201670035>
5. Nelson G.L., Williams M.J., Jonnalagadda Sh., Alam M.A., Mereddy G., Johnson J.L., Jonnalagadda S.K. Synthesis and evaluation of baylis-hillman reaction derivedimidazole and triazolecinnamates as antifungal agents. *Int. J. Med. Chem.*, **2018**, Article ID 5758076. <https://doi.org/10.1155/2018/5758076>
6. Zala S.P., Badmanaban R., Sen D.J., Patel C.N. Synthesis and biological evaluation of 2,4,5-triphenyl-1H-imidazole-1-yl derivatives. *J. Appl. Pharm. Sci.*, **2012**, 2, 202–208. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2732>

7. Nawwar G.A., Grant N.M., Swellem R.H., Elseginy S.A. Design, synthesis, docking and evolution of fused imidazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents. *Der. Pharma. Chemica.*, **2013**, 5, 241-255. <http://derpharmacemica.com/archive.html> (Accessed on October 2013).
8. Shalini K., Kumar N., Sharma P.K. Synthesis of N-((2-substituted phenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazol-1-yl)(phenyl)methyl substituted amine derivatives, spectral characterization and their pharmacological evaluation. *Biointerface Res.*, **2011**, 1, 184-190. [https://biointerfaceresearch.com/?page\\_id=24](https://biointerfaceresearch.com/?page_id=24) (accessed on October 2011).
9. Achar C.S., Hosamani K.M., Seetharamareddy H.R. *In-vivo* analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2048-2054. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.029>
10. Rajam S., Dileepan B., Maruthamuthu B. Spectral characterization and biological activity of newly synthesized imidazole derivative. *WJPPS*, **2020**, 4, No. 4, 887-897. <https://www.researchgate.net/publication/340931576> (accessed on April 2020).
11. Özkay Y., Isikdag I., Incesu Z., Akalin G. Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3320-3328. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.015>
12. Sharma G.K., Sharma N.K., Pathak D. Microwave assisted synthesis of some substituted imidazole derivatives as potential antibacterial and anti cancer agents. *Indian J. Chem.*, **2013**, 52B, 266-272. [http://nopr.niscares.res.in/bitstream/-123456789/15903/1/IJCB%2052B\(2\)%20266-272.pdf](http://nopr.niscares.res.in/bitstream/-123456789/15903/1/IJCB%2052B(2)%20266-272.pdf) (accessed on February 2013).
13. Yang F., Nickolsa N.G., Lia B.C., Marinovc G.K., Saidd J.W., Dervan P.B. Antitumor activity of a pyrrole-imidazole polyamide. *PNAS*, **2013**, 110, No. 5, 1863-1868. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222035110>
14. Borik R.M. One-pot synthesis of novel furochromone and oxazocine derivatives as promising antitumor agents with their molecular docking studies. *J. Chem.*, **2020**, Article ID 1474050. <https://doi.org/10.1155/2020/1474050>
15. Prasanthy G.K., Venkata R.V., Koti R.K., Ramesh K.N. Synthesis and biological evaluation of 1-substituted imidazole derivatives. *Int. J. Pharma.*, **2011**, 1, 92-99. <https://www.pharmascholars.com/articles/synthesis-and-biological-evaluation-of-1-substituted-imidazole-derivatives.pdf> (accessed on July 2011).
16. Shreenivas M.T., Swamy B.E., Srinivasa G.R., Sherigara B.S. Synthesis and antibacterial evaluation of some novel aminothiazole derivatives. *Der Pharma Chem.*, **2011**, 3, No. 2, 156-161. <https://www.derpharmacemica.com/pharma-chemica/synthesis-and-antibacterial-evaluation-of-some-novel-aminothiazole-derivatives.pdf> (accessed on October 2011).
17. Dandale S.G., Sonar A.S., Solanki P.R. Antimicrobial study of 4(substituted phenyl)-1H-imidazol-2(5H)-one/thione/imine. *Int. J. Chem. Environ. Pharm. Res.*, **2012**, 3, 47-51. <https://doi.org/2013.253.260>
18. He B., Ou G., Zhou Ch., Wang M., Chen S. Antimicrobial ionic liquids with fumarate anion. *J. Chem.*, **2013**, Article ID 473153. <https://doi.org/10.1155/2013/473153>
19. Letafats B., Mohammadhosseini N., Asadipour A., Foroumadi A. Synthesis and in vitro antibacterial activity of new 2-(1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 8, No. 3, 1120-1123. <https://doi.org/10.1155/2011/642071>
20. Uluçam G., Turkyilmaz M. Synthesis, structural analysis, and biological activities of some imidazolium salts. *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2018**, Article ID 1439810. <https://doi.org/10.1155/2018/1439810>
21. Weinstein M.P., Lewis J.S. The clinical and laboratory standards institute subcommittee on antimicrobial susceptibility testing: background, organization, functions, and processes. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, 58, No. 3. <https://doi.org/10.1128/JCM.01864-19>
22. Parab R.H., Dixit B.C. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of imidazole derivatives based on 2-chloro-7-methyl-3-formylquinoline. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 9, No. 3, 1188-1195. <https://doi.org/10.1155/2012/164235>
23. Miyamoto Y., Eckmann L. Drug development against the major diarrhea-causing parasites of the small intestine, cryptosporidium and giardia. *Front. Microbiol.*, **2015**, 6, 22-45. Article 1208. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01208>

24. Nerkar A., Magar S.D., Dighe N.S., Dighe A.S., Magar P.G. Synthesis and anti-microbial activity of imidazole derivatives. *CTPPC*, **2019**, *1*, No. 4, 19-26. <https://doi.org/339591570>
25. Hryniewicka A., Niemirowicz-Laskowska K., Wielgat P., Car H., Hauschild T., Morzycki J.W. Dehydroepiandrosterone derived imidazoliumsalts and their antimicrobial efficacy. *Bioorg. Chem.*, **2021**, *108*, Article 104550. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104550>
26. Fadhil A., Qhanim H. Antimicrobial studying of (Imidazole) derivative from pyrimidine. *Int. J. Pharm. Res.*, **2020**, *12*, 913-917. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.128>
27. Pham C.T., Nguyen V., Choi Y., Kim D., Jung O., Lee D.J., Kim H.J., Lee M.W., Yoon J., Kim H.M., Lee S. Hypochlorite-activated fluorescence emission and antibacterial activities of imidazole derivatives for biological applications. *Front. Chem.*, **2021**, Article 713078. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.713078>
28. Valls A., Andreu J.J., Falomir E., Luis S.V., Atrian-Blasco E., Mitchell S.G. Imidazole and imidazolium antibacterial drugs derived from amino acids. *Pharmaceuticals*, **2020**, *13*, Article 482. <https://doi.org/10.3390/ph13120482>
29. Choudhari D., Salunke S.A., Chakravarty D., Shaikh S.R. Synthesis and biological activity of imidazole based 1,4-naphthoquinones. *New J. Chem.*, **2020**, *44*, No. 17, 6889-6901. <https://doi.org/10.1039/C9NJ04339J>
30. Attia M.I., Aboul-Enein M.N., El-Azzouny A.A., Maklad Y.A., Ghabbour H.A. Anticonvulsant potential of certain new (2E)-2-[1-Aryl-3-(1H-imidazol-1-yl)propylidene]-N-(aryl/H)hydrazinecarboxamides. *Sci. World J.*, **2014**, Article ID 357403. <https://doi.org/10.1155/2014/357403>
31. Carvalho G.S., Machado P.A., Paula D.T., Coimbra E.S., Silva A.D. Synthesis, cytotoxicity and antileishmanial activity of N,N'-disubstitutedethylenediamine and imidazolidine derivatives. *Sci. World J.*, **2010**, *10*. 1723-1730. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.176>
32. Mangai S.A., Ravi S. Comparative corrosion inhibition effect of imidazole compounds and of trichodesmaindicum(linn) on C38 Steel in 1 M HCl Medium. *J. Chem.*, **2013**, Article ID 527286. <https://doi.org/10.1155/2013/527286>
33. Ihn H.J., Lee T., Lee D., Bae J., Kim S., Jang I.H., Bae Y.Ch., Shin H., Park E.K. Inhibitory effect of KP-A038 on osteoclastogenesis/ inflammatory bone loss is associated with downregulation of blimp1. *Front. Pharmacol.*, **2019**, *10*, Article 367. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00367>
34. Zhu Y., Xiao L., Zhao M., Zhou J., Zhang Q., Wang H., Li Sh., Zhou H., Wu J., Tian Y. A Series of imidazole derivatives: synthesis, two-photon absorption, and application for bioimaging. *Biomed. Res. Int.*, **2015**, Article ID 965386. <https://doi.org/10.1155/2015/965386>
35. Koh A., Molinaro A., Stahlman M., Khan M.T., Schmidt C., Holm L.M., Wu H., Carreras A., Jeong H., Olofsson L.E., Bergh P., Gerdes V., Hartstra A., Brauw M., Perkins R., Nieuwdorp M., Bergstrom G., Backhed F. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell*, **2018**, *175*, 947-961. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.055>
36. Sit R.K., Fokin V.V., Amitai G., Sharpless K.B., Taylor P., Radic Z. Imidazole aldoximes effective in assisting butyryl cholinesterase catalysis of organophosphate detoxification. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1378-1389. <https://doi.org/10.1021/jm401650z>
37. Vidhya M.R., Malar S.J. Imidazole derivatives – potential compounds with antimicrobial and antioxidant efficacy. *Int. J. Adv. Sci. Tech.*, **2020**, *29*, No. 5, 183-189. <http://sersc.org/journals/index.php/IJAST/article/view/7071> (Accessed on March 2020).
38. Gas S.A., Boda F.A., Roxana P.R. Imidazole derivatives and their antibacterial activity - a mini-review. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2020**, *20*, No. 11, 1380-1392. <https://doi.org/10.2174/1389557520999201209213648>
39. Wang P.Y., Wang M.W., Zeng D., Xiang M., Rao J.R., Liu Q.Q., Liu L.W., Wu Z.B., Li Z., Song B.A. Rational optimization and action mechanism of novel imidazole (or imidazolium)-labeled 1,3,4 oxadiazolethioethers as promising antibacterial agents against plant bacterial diseases. *J. Agric. Food Chem.*, **2019**, *67*, 3535-3545. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06242>
40. Tolomeu H.V., Fraga C.A.M. Imidazole: synthesis, functionalization and physicochemical properties of a privileged structure in medicinal chemistry. *Molecules*, **2023**, *28*, No. 2., 838. <https://doi.org/10.3390/molecules-28020838>

41. Eliewi A.G., Al-Garawi Z.S., Al-Kazzaz F.F., Atia A.J. Multi target –directed imidazole derivatives for neurodegenerative diseases. *J. Phys.*, **2021**, 1853. Article 012066. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012066>
42. Al-Daemi R.N., Ghanim H.T. Synthesis and characterization some of imidazol derivatives. *NeuroQuantology*, **2020**, 18, No. 9, 107-124. <https://doi.org/10.14704/nq.2020.18.9.NQ20223>
43. Patel J.A., Patel N.B., Maisuriya P.K., Tiwari M.R., Purohit A.C. Structure activity design, synthesis and biological activity of newer imidazole-triazine clubbed derivative as antimicrobial and antitubercular agents. *Lett. Org. Chem.*, **2021**, 18. <https://doi.org/10.2174/1570178618666210521150011>
44. Alaoui Kh., Dkhireche N., Touhami M.E., Kacimi Y.E. Review of application of imidazole and imidazole derivatives as corrosion inhibitors of metals. *New Challenges and Industrial Applications for Corrosion Prevention and Control*, **2020**, 101-131. <https://doi.org/10.4018/978-1-7998-2775-7.ch005>
45. Gurevich K., Urakov A.L., Basantsev A.V., Samorodov A.V., Danilin A.A., Purygin P.P., Klenova N.A., Bashirov I.I., Bashirova L.I. Synthesis of new N-mono- and N,N-dialkylated imidazole derivatives and their antiplatelet and anticoagulation activity. *Pharma. Chem. J.*, **2021**, 55, No. 2, 119-122. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02395-z>