

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян  
и Н. М. Диванян

Исследование в области синтеза производных бензимидазола

Сообщение I. Некоторые 2-(*p*-алкоксифенил, *p*-алкоксибензил,  
*p*-алкоксифенилэтил) бензимидазолы

(Представлено 24 VIII 1953)

Высокая биологическая активность некоторых производных имидазола, нашедших широкое применение в практической медицине, побудила нас провести исследования в области синтеза бензимидазола с целью изучения фармакологической характеристики его производных.

Синтезу производных этого гетероцикла, а также изучению физиологических свойств многих полученных соединений в литературе посвящено довольно большое количество работ. Однако это большей частью отдельные, разрозненные данные. Систематических исследований по этому вопросу сравнительно мало.

Между тем с точки зрения своей разносторонней биологической активности, этот важный класс соединений представляет определенный интерес.

Будучи применен в больших дозах, бензимидазол оказывает противосудорожное действие (<sup>1</sup>). Кроме того, уменьшая тонус скелетной мускулатуры, он проявляет сходный с мианезином эффект (<sup>2</sup>).

В связи с близостью со структурой гистамина разностороннему изучению были подвергнуты некоторые  $\beta$ -аминоэтил производные бензимидазола.

При этом оказалось, что 5-(или 6)- $\beta$ -аминоэтил и 2-метил-5-(или 6)- $\beta$ -аминоэтил бензимидазолы вызывают повышение кровяного давления (<sup>3</sup>).

Многие бензимидазолы были испытаны в качестве местных анестетиков. Среди исследованных соединений 2-диэтиламино пропил-5-(или 6)-феноксид бензимидазол обладал наиболее сильно выраженными местно-анестетическими свойствами (<sup>4</sup>).

2-этоксиметил, 2-феноксиметил производные оказались хорошими антипиретиками (<sup>5</sup>).

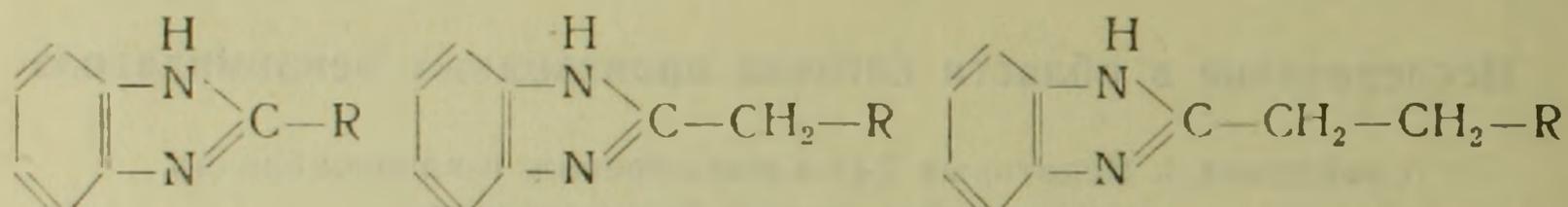
Работы по установлению структуры витамина В<sub>12</sub>, имеющего

большое биологическое значение, показали в одном из фрагментов его молекулы наличие 5,6-диметил бензимидазола (6).

Помимо применения в медицине, многие производные этого гетероцикла представляют определенный интерес с точки зрения использования в текстильной промышленности. В этой области у нас в Союзе в продолжение ряда лет, с целью получения органических красителей, ведут широкие исследования Парай-Кошиц, Эфрос (7).

Приведенные выше обстоятельства и послужили основанием для наших исследований в ряду производных бензимидазолов.

В данном сообщении описываются три небольшие серии соединений со следующими общими формулами:



Структурные формулы и некоторые физико-химические данные приведены в табл. 1, 2 и 3.

Как видно из приведенных в таблицах данных, все три группы препаратов отличаются друг от друга только расстоянием имидазольного кольца от п-алкоксифенильных радикалов.

Из имеющегося у нас биологического материала, мы приводим лишь предварительные данные по изучению холинонегативных, в частности никотинолитических, свойств полученных соединений. Даже на этом маленьком примере можно наблюдать зависимость действия производных бензимидазола от строения молекулы.

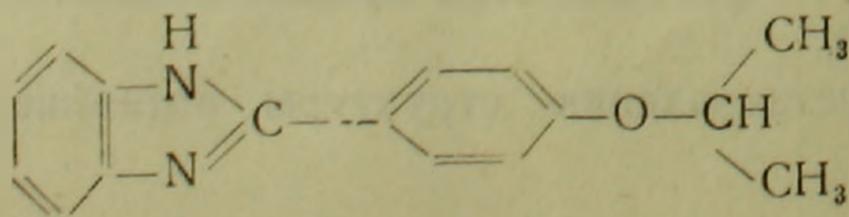
Из приведенных соединений бензимидазол, метил, этил, фенил, бензил и фенилэтил-бензимидазолы ранее описаны в литературе, но они воспроизведены нами для пополнения гомологических рядов.

Как показывает диаграмма 1, наиболее активными соединениями являются препараты второй группы, в которых остаток бензимидазола отдален от п-алкоксифенильного радикала одной метиленовой группой. Препараты первой группы, не имеющие метиленового мостика, а также препараты третьей группы, с двумя метиленовыми звеньями, менее активны.

Таким образом, не подлежит сомнению, что для обеспечения, в данном случае, холинонегативных свойств важно определенное сочетание отдельных атомов и групп в одной единой молекуле.

На примере этих соединений можно придти к заключению, что активные биологические свойства веществ обусловлены физико-химическими свойствами, которые, в свою очередь, являются следствием строения каждого соединения.

Если взять в качестве примера препарат № 6 каждой из групп



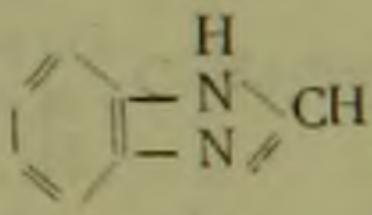
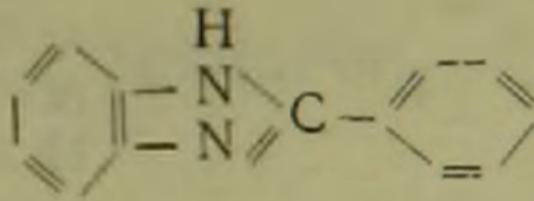
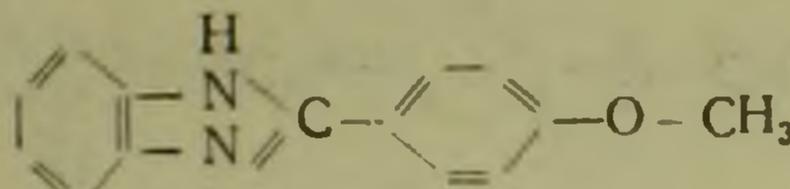
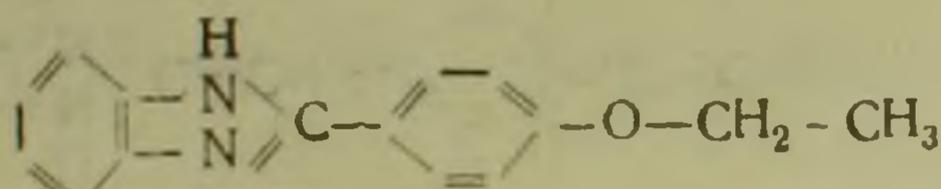
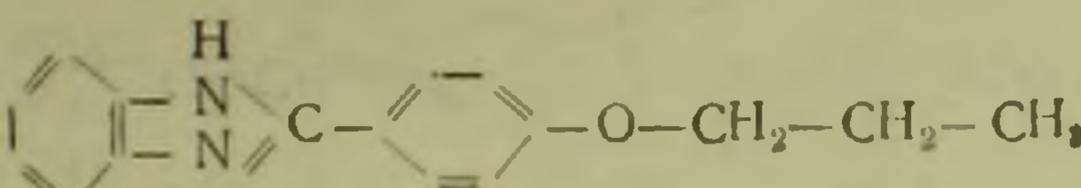
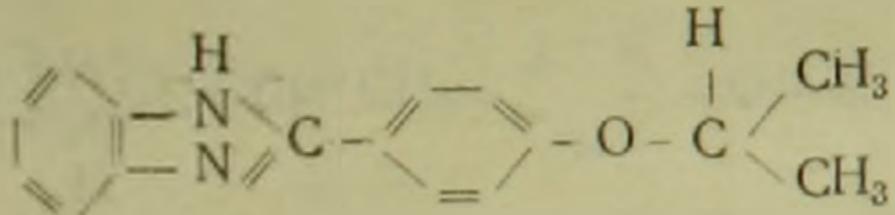
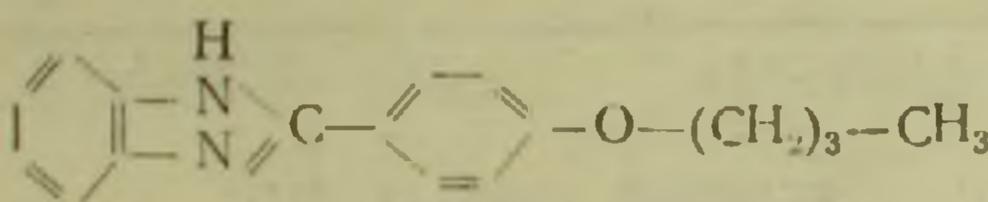
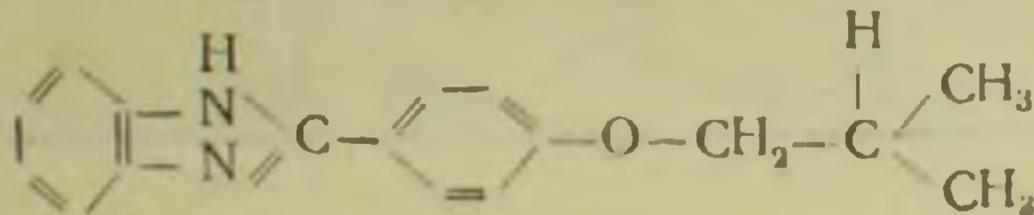
Структурная формула	Выход в %	Темпера- тура плав- ления	M
	86,9	171 — 172°	118
	93,8	290 — 291°	194
	71,4	259 — 260°	224
	84,1	263 — 264°	238
	51,3	265 — 266°	252
	41,2	260 — 261°	252
	38,2	275 — 276°	266
	36,8	274°	266

Таблица 1

Эмпириче- ская фор- мула	Анализ в %				Температура плавления солей хлоргидратов
	С		Н		
	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
$C_7H_6N_2$	71,19	71,18	5,08	5,11	113°
$C_{13}H_{10}N_2$	80,41	80,22	5,15	5,21	306°
$C_{14}H_{12}ON_2$	75,0	74,81	5,36	5,68	255—255°
$C_{15}H_{14}ON_2$	75,63	75,28	5,88	6,15	253—254°
$C_{16}H_{16}ON_2$	76,19	76,33	6,35	6,51	275—276°
$C_{16}H_{16}ON_2$	76,19	76,24	6,35	6,40	273—274°
$C_{17}H_{15}ON_2$	76,69	76,82	6,76	6,95	277—278°
$C_{17}H_{18}ON_2$	76,69	76,54	6,76	6,61	260—261°

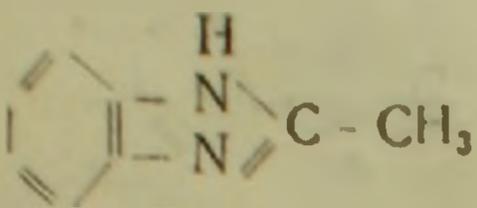
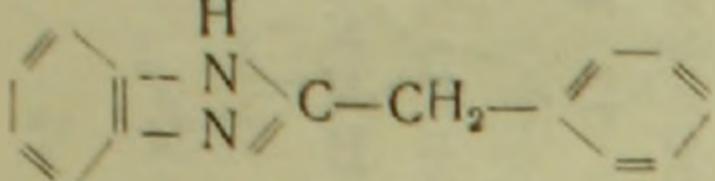
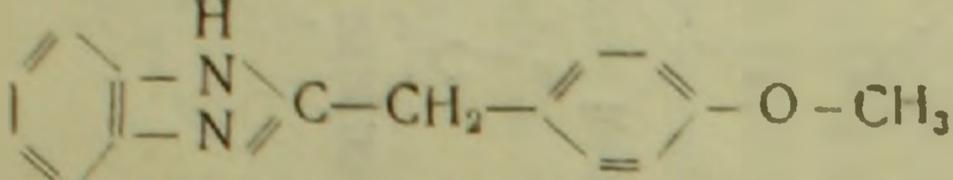
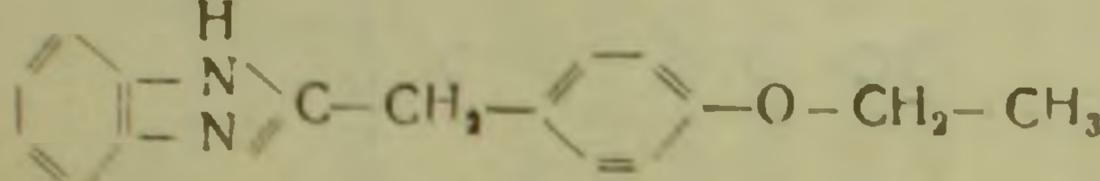
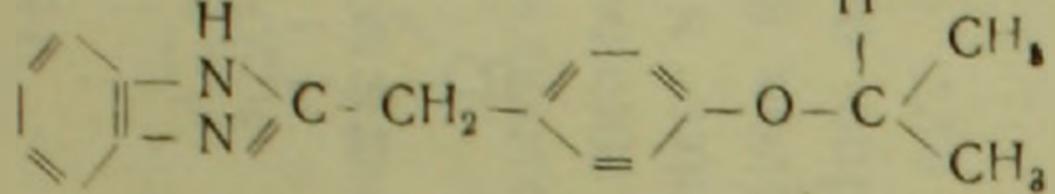
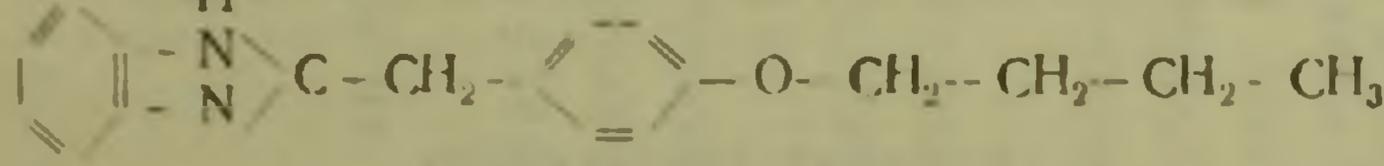
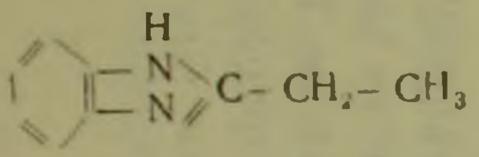
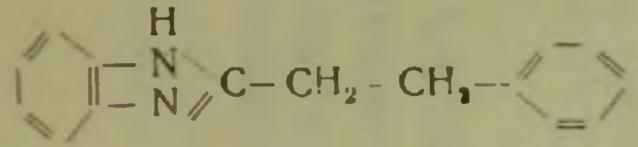
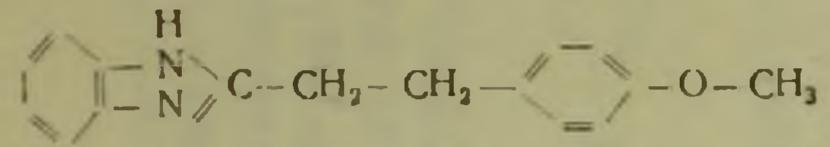
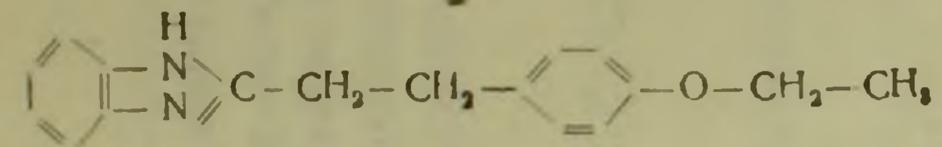
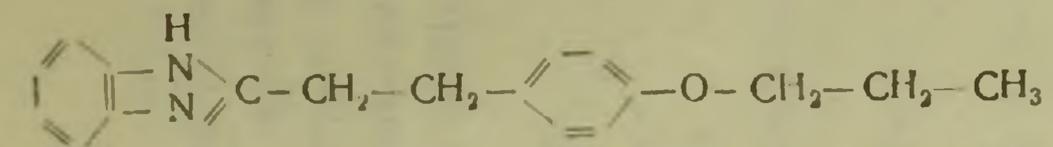
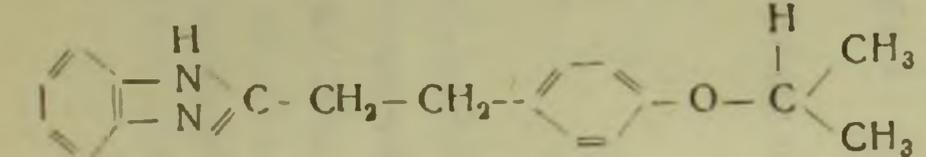
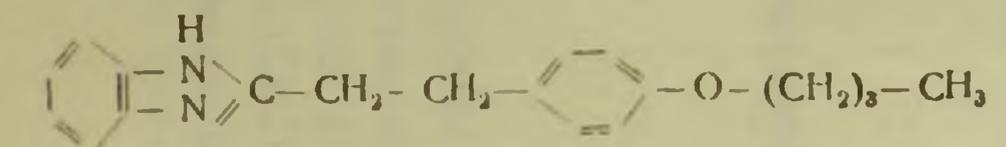
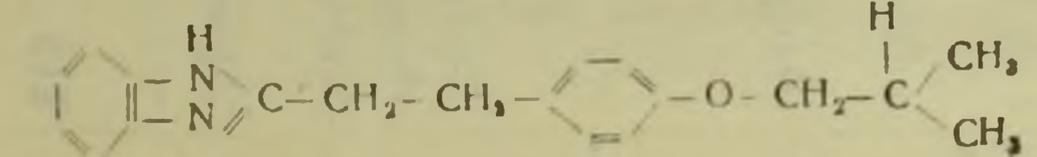
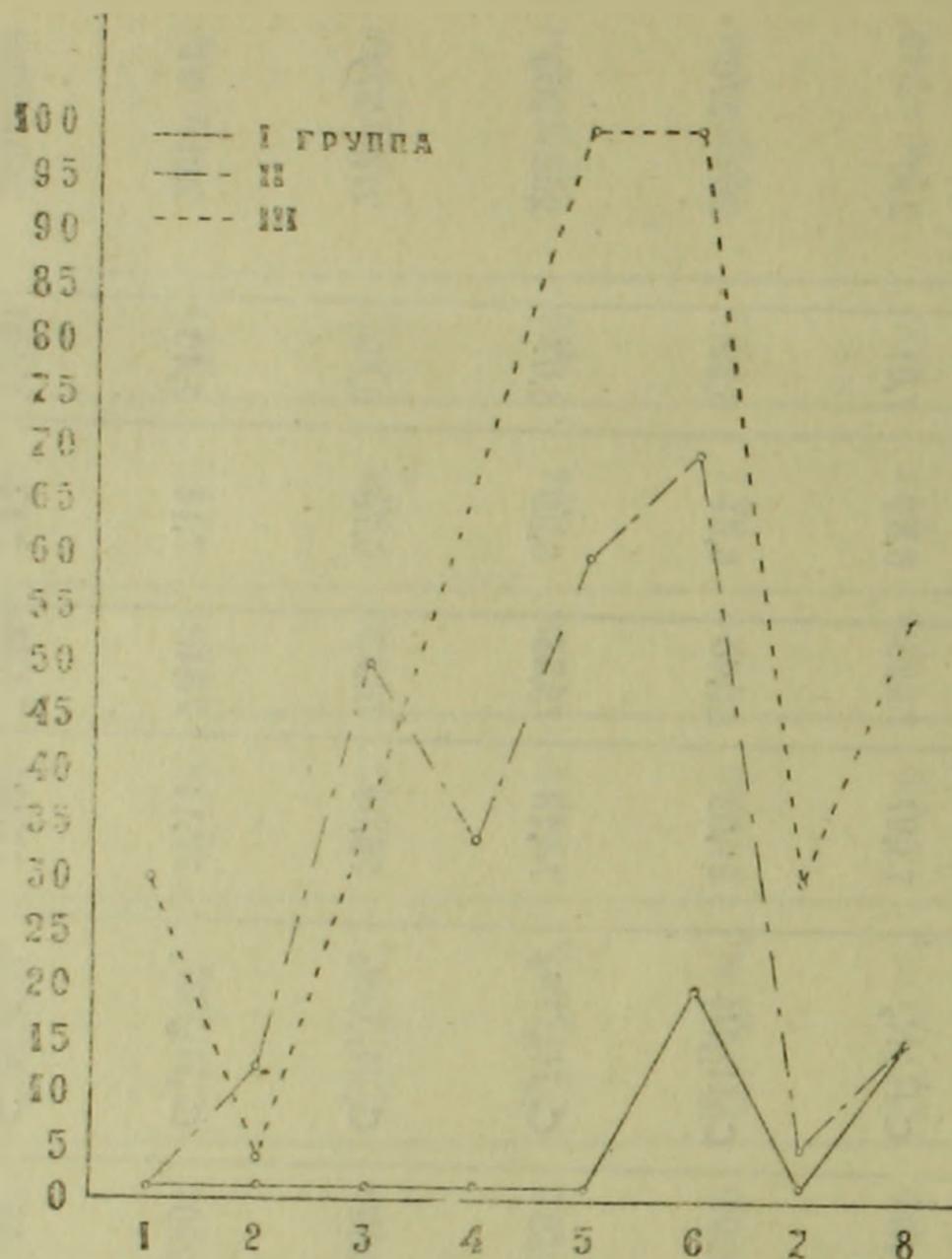
Структурная формула	Выход в %	Темпера- тура плав- ления°
	75,2	175°
	95,6	187°
	80,4	271—272°
	79,4	274—275°
	75,8	239—240°
	70,2	227—228°
	69,5	246—247°
	68,5	223—224°

Таблица 2

M	Эмпири- ческая формула	Анализ в %				Температура плавления солей  хлоргидратов
		С		Н		
		вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	
132	$C_8H_8N_2$	72,72	72,68	6,06	6,24	293°
208	$C_{14}H_{12}N_2$	80,76	80,88	5,77	5,98	92—94°
238	$C_{15}H_{14}ON_2$	75,63	75,46	5,88	5,75	260—261°
252	$C_{16}H_{16}ON_2$	76,19	75,98	6,34	6,16	263—264°
266	$C_{17}H_{18}ON_2$	76,69	76,70	6,77	6,92	242—243°
266	$C_{17}H_{18}ON_2$	76,69	76,63	6,77	6,96	246—248°
280	$C_{18}H_{20}ON_2$	77,14	76,97	7,14	7,05	230—231°
280	$C_{18}H_{20}ON_2$	77,14	77,35	7,14	7,27	274—275°

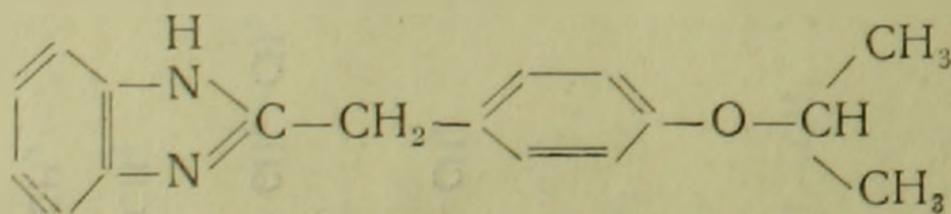
Таблица 3

Структурная формула	Выход в %	Темпера- тура плав- ления	М	Эмпириче- ская фор- мула	Анализ в %				Температура плавления солей  хлоргидратов
					С		Н		
					вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	
	81,6	171°	146	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	73,97	73,86	6,85	7,01	210°
	89,8	189—190°	222	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	81,08	81,20	6,31	6,52	269—270°
	82,7	220—221°	252	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	76,18	75,85	6,35	6,07	262—263°
	78,6	209—210°	266	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	76,69	76,83	6,76	6,89	276—277°
	73,9	177—178°	280	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub>	77,14	77,46	7,14	7,40	280—281°
	69,6	144—145°	280	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	77,14	77,34	7,14	7,29	269—270°
	72,1	221—222°	294	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	77,55	77,28	7,48	7,28	284—285°
	68,5	174—175°	294	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	77,55	77,39	7,48	7,40	279—280°

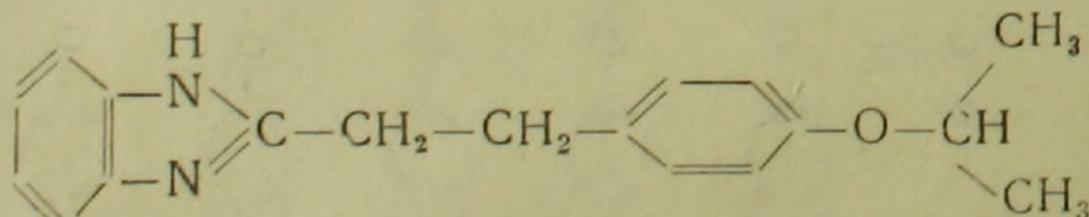


Действие на никотиновые рецепторы.  
По оси ординат отложены проценты снижения ацетилхолинового сокращения прямой мышцы живота лягушки, по оси абсцисс—номера препаратов, применяемых в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$ .

2-(п-изопропоксифенил) бензимидазол,



2-(п-изопропоксибензил) бензимидазол,

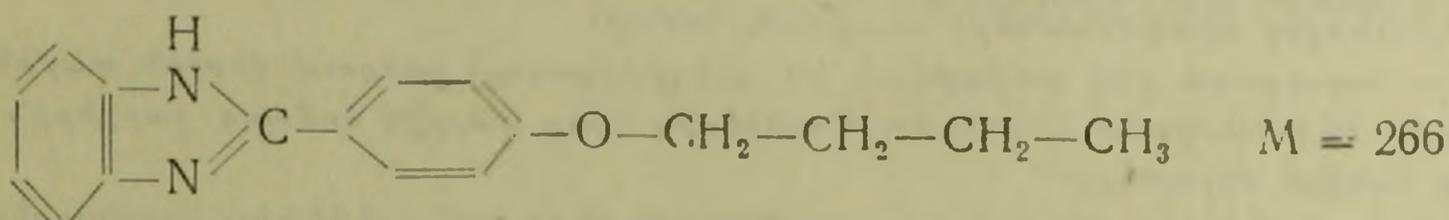


2-(п-изопропоксифенилэтил) бензимидазол, то мы увидим, что первое соединение снимает ацетилхолиновую контрактуру на прямой мышце живота лягушки на 20%, второе на 100% и третье на 70%.

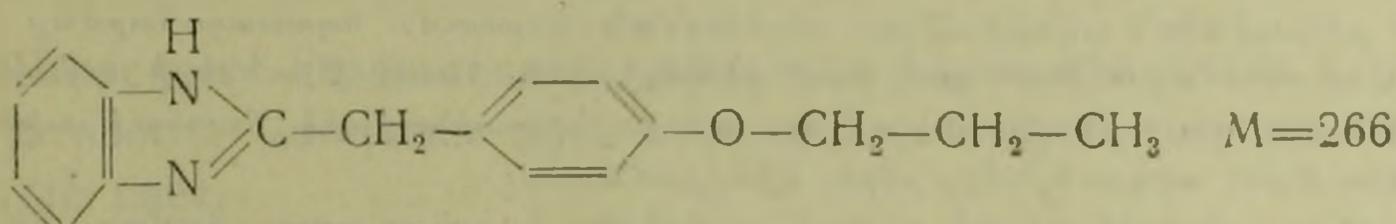
Следовательно, из трех наиболее активным препаратом является 2-(п-изопропоксибензил)-бензимидазол.

Что такая активность является не только результатом величины молекулы или характеризуется одним и тем же количеством метиленовых групп, можно видеть на примере трех соединений разных типов, но с одинаковым количеством метиленовых звеньев и одинаковым молекулярным весом.

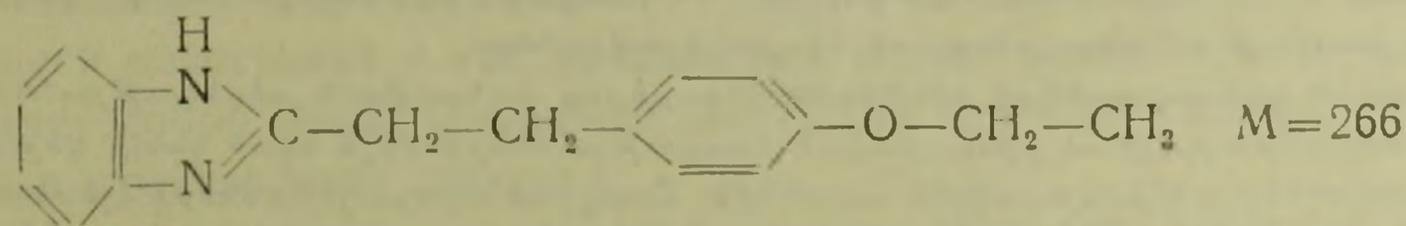
Так, препарат № 7 из первой группы 2-(п-бутоксифенил)-бенз-



имидазол не снимает ацетилхолиновую контрактуру, препарат № 5 из второй группы



2-(п-пропоксибензил) бензимидазол снимает таковую на 100%, препарат же № 4 из третьей группы



2-(п-этоксифенилэтил) бензимидазол снимает только на 34%.

Приведенные данные доказывают справедливость того положения, что биологически активные свойства зависят от благоприятного расположения в одной единой молекуле различных атомов и групп, обеспечивающих определенные физические и химические свойства.

Подробные данные о синтезе и весь биологический материал будут опубликованы отдельно.

Испытания никотинолитических свойств проведены С. А. Бабаян в фармакологическом отделе нашей лаборатории.

Элементарный анализ выполнен сотрудником аналитического отдела А. Г. Алоян.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ս. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖԻԿՅԱՆ, Ա. Ն. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԵՎ Ն. Մ. ԴԻՎԱՆՅԱՆ

Հետազոտություններ բենզիմիդազոլի ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում 1: Մի հանի 2-(p-ալիօսիֆենիլ, p-ալիօսիբենզիլ, p-ալիօսիֆենիլէթիլ) բենզիմիդազոլներ

Բենզիմիդազոլի շարքին պատկանող միացությունների ինչպես սինթեզի, այնպես էլ բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրություններին ձեռնարկելու համար նա-

խաղայման հանդիսացան մի կողմից՝ իմիդագոլի օդակ պարունակող մի շարք ֆիզիոլոգիական հայտնի ակտիվ պրեպարատների կիրառումը բժշկության մեջ, մյուս կողմից՝ բենզիմիդագոլի ածանցյալներից մի քանիսի մասին գրականության մեջ եղած հետաքրքիր տվյալները:

Բիոլոգիական ակտիվություն ունեցող բենզիմիդագոլային պրեպարատների մասին գրականության մեջ եղած տեղեկությունները վերաբերում են հաճախ պատահական, առանձին միացությունների, ոոոնց հիման վրա հնարավոր է միայն եզրակացնել, որ բենզիմիդագոլը կարող է հիմք հանդիսանալ հետաքրքիր ֆարմակոլոգիական հատկություններ ունեցող պրեպարատների ստացման համար:

Այս հաղորդման մեջ ամփոփված են բենզիմիդագոլի շարքում վերջին տարիների ընթացքում մեր կատարած հետազոտություններից երեք փոքրիկ հոմոլոգ շարքերին վերաբերող հակիրճ տվյալները:

Աշխատանքի նպատակն է եղել՝ ուսումնասիրել 2-(*p*-ալկոքսիֆենիլ, *p*-ալկոքսիբենզիլ, *p*-ալկոքսիֆենիլէթիլ) բենզիմիդագոլների ֆարմակոլոգիական հատկությունները և պարզել բերված երեք խումբ միացությունների կառուցվածքից բխող ֆիզիոլոգիական հատկությունների տարբերությունները:

Յույց տալու համար, որ այս միացությունների կառուցվածքները վճռական դեր են խաղում բիոլոգիական ակտիվության ապահովման գործում, նպատակահարմար համարեցինք մեր տրամադրության տակ եղած բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրություններից միայն մի փոքրիկ տվյալ, այն է՝ նիկոտինոլիտիկ հատկությունների ուսումնասիրության արդյունքները բերել զիազրամայում:

Բերված այս փոքրիկ տվյալն անգամ բավական է ցույց տալու համար, թե որքան մեծ է կառուցվածքային փոքրիկ փոփոխությունների դերը ֆիզիոլոգիական հատկությունների ապահովման գործում ոչ միայն տարբեր շարքի, այլև նույն հոմոլոգ շարքի տարբեր ներկայացուցիչների համար:

Այստեղ 1, 2, 3 աղյուսակներում բերված են ստացված միացությունների ֆիզիոլոգիական հատկությունները ընդհանուր մի քանի տվյալներ:

Առանձին պրեպարատների սինթեզին վերաբերող մանրամասն տեղեկությունները, ինչպես և ստրուկտուրայի ու բիոլոգիական հատկությունների միջև եղած կապի վերլուծման լրիվ տվյալները, կհրապարակվեն առանձին: Ստացված միացությունների էլեմենտար անալիզը և նիկոտինոլիտիկ հատկությունների որոշումը կատարել են մեր լաբորատորիայի աշխատակիցներ Ա. Գ. Ալոյանը և Մ. Ա. Բաբայանը:

## Л И Т Е Р А Т У Р А—Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

- <sup>1</sup> В. Г. Байвотер, В. Р. Колман, J. Am. chem. Soc. 67, 905, 1945. И. Е. Толян, Е. А. Свинярд, С. А. 40, 6679, 1946. <sup>2</sup> Л. Гудман, J. Feder. Proc. 2, 80, 1943. <sup>3</sup> Д. Марон, J. chem. Zentbl. 87, II, 706, 1946. <sup>4</sup> Б. Пютцер, Г. Шензофер, С. А. 26, 4062, 1932. <sup>5</sup> Brit. patent. 243766. <sup>6</sup> Н. Г. Бринк, Р. Фолькерс, J. Am. chem. Soc. 71, 2951, 1949. <sup>7</sup> Б. А. Парий-Кошиц, А. С. Эфрос, ЖОХ, 23, 835, 1953.