

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян и Г. Л. Папаян

Исследование в области производных бензимидазола

Сообщение II. Некоторые 2-(бензил, алкил)-метилбензимидазолы

(Представлено 24 VIII 1953)

В предыдущем сообщении (¹) нами были описаны три группы производных бензимидазола, замещенных в положении 2, которые обладали, в зависимости от строения, различной степенью холинонегативной активности.

Как следует из литературных источников, основной группой органических соединений, обладающей холинолитическими свойствами, являются аминоэфиры двузамещенных уксусных кислот.

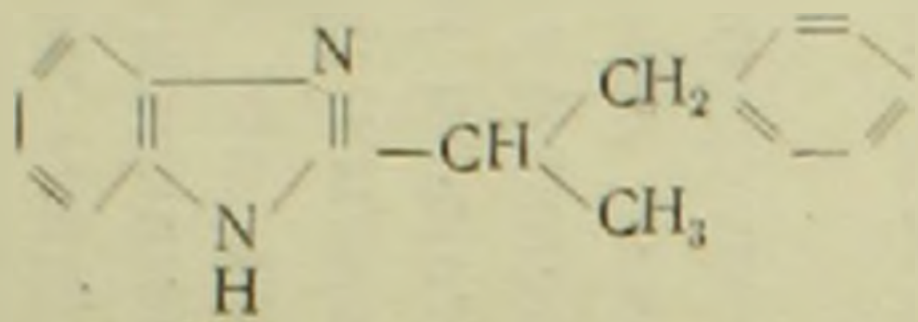
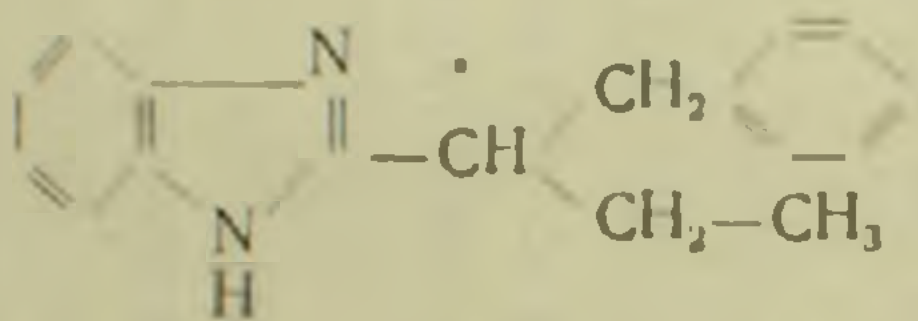
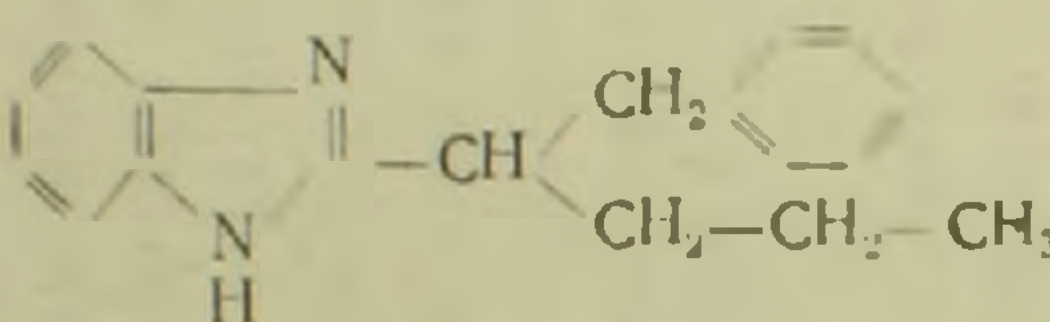
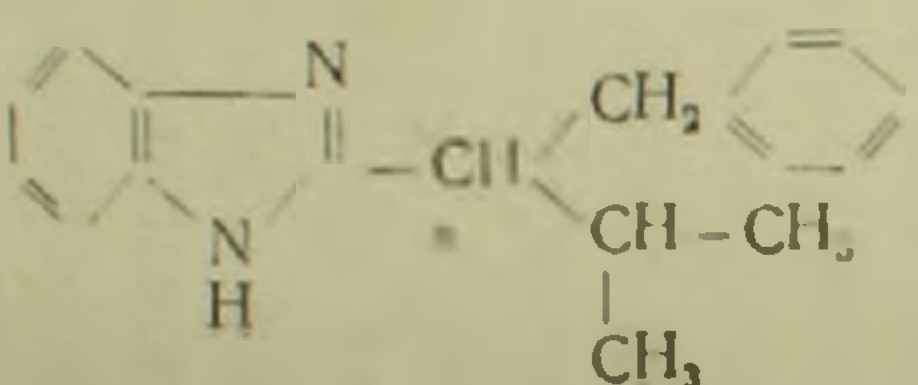
Использование этих кислот в качестве кислотного компонента холинолитических веществ объясняется тем, что у многих исследователей укоренилось мнение о том, что для перехода от холиномиметиков к холинолитикам необходимо утяжеление кислотного фрагмента ацетилхолина.

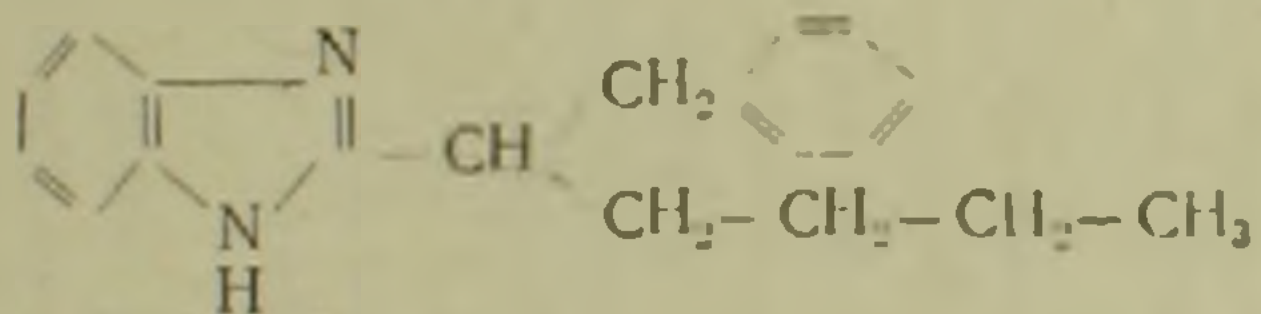
Модифицирование, в широких пределах, состава и структуры кислотной части ацетилхолина привело к созданию большого числа синтетических препаратов холинонегативного действия.

Изучение физиологических свойств этих препаратов дает основание полагать, что состав и строение кислотного компонента аминоэфиров существенным образом отражается (^{2,3}) на холинолитические свойства их и зачастую приводит не только к избирательному действию на различные рецепторы (Н и М), но и в пределах одной системы к селективному действию только на одну определенную группу рецепторов, при этом существенно не меняя состояния других рецепторов того же типа.

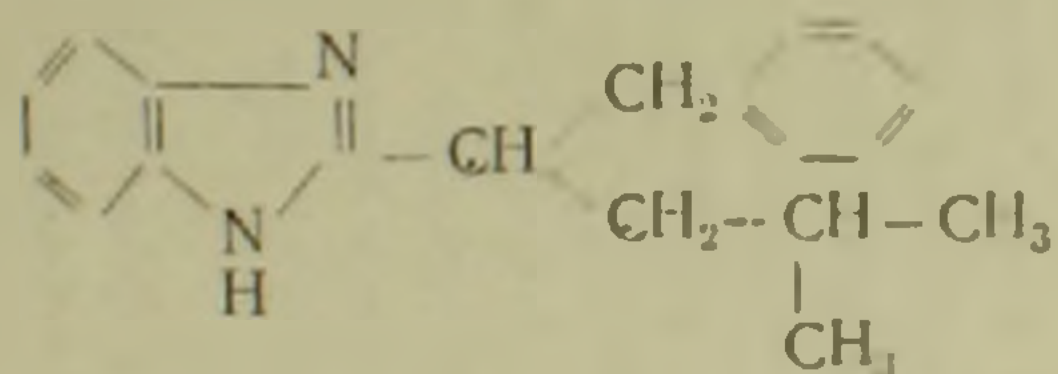
Обсуждение данных имеющегося литературного материала и результаты собственных исследований по ряду аминоэфиров двузамещенных уксусных кислот, вместе с установлением у производных бензимидазола холинолитических свойств, заставили нас задуматься над вопросом синтеза новой серии холинонегативных препаратов.

Нам представилось интересным ввести во второе положение бензимидазольного кольца остаток двузамещенных уксусных кислот и таким образом синтезировать 2-(бензил, алкил)-метилбензимидазолы, в которых за счет изменения алкильного радикала (R) возможно было бы

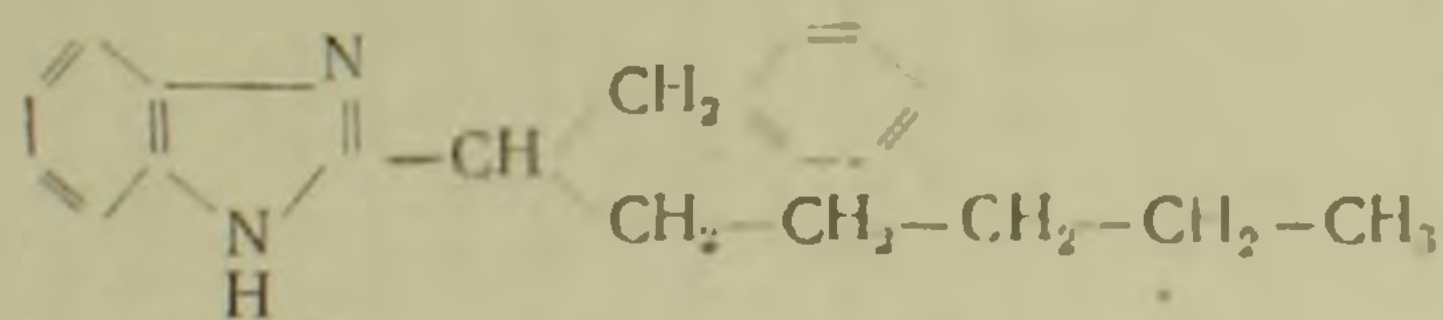
Структурная формула	Выход в %	Темпера- тура плав- ления °С	М	Эмпириче- ская фор- мула	А н а л и з в %			
					С		Н	
					вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
	83,1	193—194°	236	C ₁₆ H ₁₆ N ₂	81,35	81,65	6,78	7,03
	86,3	198—199°	250	C ₁₇ H ₁₈ N ₂	81,60	81,76	7,20	7,58
	70,4	196—197°	264	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	81,81	81,67	7,60	7,42
	65,1	209—210°	264	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	81,81	82,30	7,60	8,10



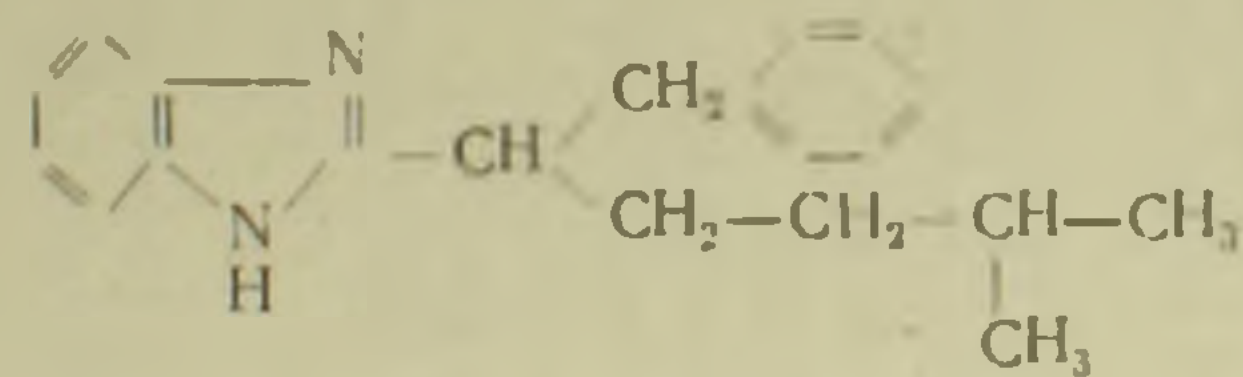
66,6



61,8

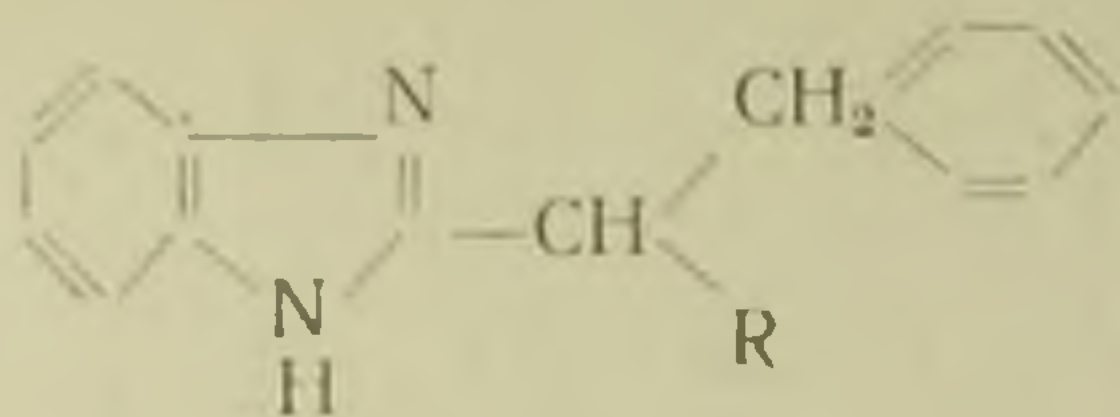


63,6



62,8

189—190'	278	$C_{19}H_{22}N_2$	82.01	82.01	7.91	8.01
195—196	278	$C_{19}H_{22}N_2$	82.01	82.11	7.91	7.92
203—204	292	$C_{20}H_{24}N_2$	82.19	82.24	8.22	8.12
211—212'	292	$C_{20}H_{24}N_2$	82.19	82.39	8.22	8.34



корригирование и варьирование физикохимических, а следовательно и биологических свойств.

Изучение этих соединений даст нам возможность не только установить зависимость физиологических свойств их от строения, отобрать активные препараты для подробного изучения фармакологических свойств, но и показать, что для создания препаратов с холинолитическими свойствами не обязательно наличие сложноэфирной группировки, как это утверждается рядом исследователей, а важно удачное сочетание отдельных элементов в той или иной структуре, обеспечивающей определенные, как физикохимические, так и биологические свойства.

Физико-химические константы полученных нами 2-(бензил, алкил)-метилбензимидазолов приведены в таблице.

Подробное описание синтезов, а также результаты биологических исследований будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋԱՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Շ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

Հետազոտությունը բենզիմիդազոլի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում II. Մի խմբի 2-(բենզիլ, ալկիլ)-մերիլբենզիմիդազոլներ

Նախորդ հաղորդման մեջ նկարագրված երեք խումբ բենզիմիդազոլների բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունները ջուլյո ավելին, որ նրանք ունեն խոլինոնեղատիվ հատկություններ:

Խնչպես հայտնի է գրականությունից, խոլինոնեղատիվ հատկություններով ունենում են Նյութերի հիմնական ազդյունը հանդիսանում են երկրորդային քաղցախաթթուների ամինոէսթերները:

Այս թթուների սպառնալիքները հիմնված է այն տեսակետի վրա, որ խոլինոմիմետիկ ազդեցությունից, խոլինոնեղատիվ միացությունների անցնելու համար անհրաժեշտ է ազդեցությունից թթվային հատվածը ծանրացնել, ղեկավարել նրա մեջ նոր խմբեր:

Այդպիսով թթվային մասի հաշվին կատարված բազմապիսի փոփոխություններն այսօր հանդես են գալիս թթվի նոր խոլինոնեղատիվ նյութերի:

Նշված միացությունների հատկությունների ուսումնասիրությունները տալիս են իրավունք է գրականացնելու, որ երկրորդային քաղցախական թթուների ամինոէսթերների մեջ մտնող ռադիկալները, ոչ միայն որոշակի դեր են խաղում տարրեր խոլինոնեղատիվ վրա իրենց բնորոշական ազդեցության ապահովման, այլև տարրեր որդաններում հանդիպող միևնույն կարգի ռեցեպտորների վրա սեյելիտիվ ներգործման տեսակետից:

Երկրորդային քաղցախաթթուների ամինոէսթերների մասին, գրականության մեջ կա միայն մեկ աշխատություն, որն աշխատում է հետազոտությունների արդյունք-

ներք մի կողմից, մյուս կողմից բենդիմիդազոլի ածանցյալների մոտ խոլինոնեցատիդ հատկությունների հայտնաբերման փաստը, խիտան հանդիսացան ձեռնարկելու բենդիմիդազոլների նոր տեսակների սինթեզի աշխատանքներին:

Մեզ հետաքրքրեցին հատկապես 2-(բենզիլ, ալիլ)-մեթիլբենդիմիդազոլները, որոնք իրենց կառուցվածքով պիտի ներկայացնեին բենդիմիդազոլի և նշված ամինոէթիլների թիվային հատկանքների դեղակցումներից ստացված մոլեկուլներ:

Նշված միացությունների ուսումնասիրությունները մեզ հնարավորություն տվեցին, որ միայն պարզելու ֆիզիոլոգիական ազդեցություն ու քիմիական կառուցվածքի մեղեղած օրինաչափությունները, առանձնացնել առավել էֆեկտիվ պրեպարատները մանրամասն ուսումնասիրությունների համար, այլև մի հավելյալ անդամ ցույց տալ, որ խոլինոնեցատիվ հատկություններ ունեցող նյութերի ստեղծման համար, պարտադիր է էսթերային խմբավորման առկայությունը, ինչպես նշում են մի շարք հեղինակներ, այլ կարևոր է առանձին էլեմենտների հաջող դասավորումը այս կամ այն ստրուկտուրայում, որը կապահովի ոչ միայն ցանկալի ֆիզիոլոգիական, այլև բիոլոգիական հատկություններ:

Ստացված միացությունների բանաձևերը, ֆիզիկական ու քիմիական մի քանի հատկությունները բնորոշող տվյալները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Առանձին միացությունների սինթեզին վերաբերող մանրամասն տեղեկությունները, ինչպես նաև բիոլոգիական ուսումնասիրություններից ստացված արդյունքները կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ ДАН АрмССР, XVIII, № 4 (1954). ² Р. Майер, 15, 1403 (1936). ³ С. Либерман, Жур. фарм. токсик., XIII, 6, 20 (1950).