

РЕФЕРАТ

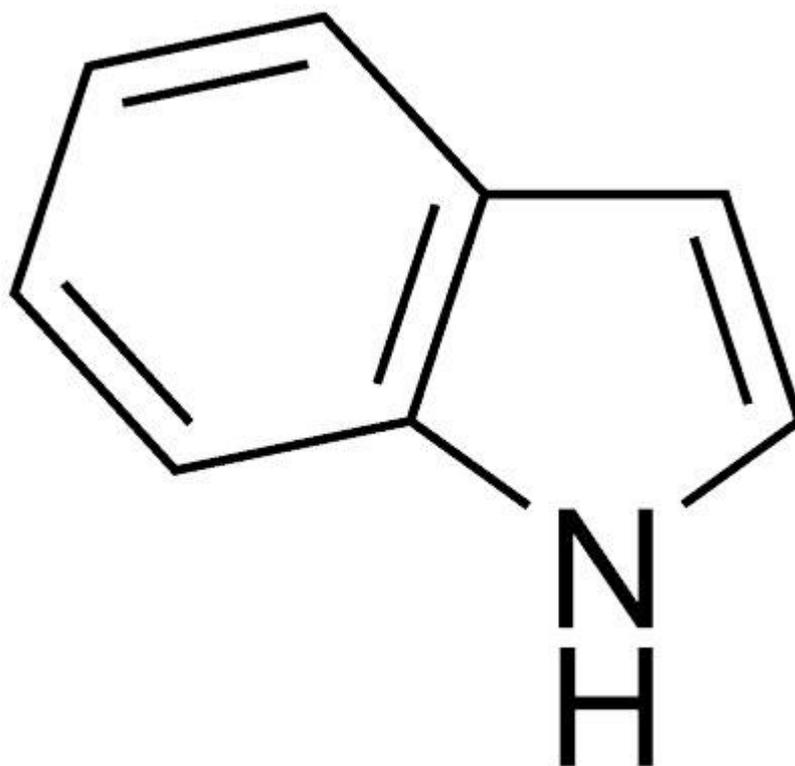
Тема: Бензоимидазол и его производные.

Сделала: Ибрагимова Шохсанам

Тошкент 2016

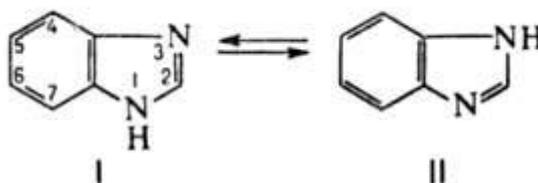
План:

1. Бензимидазол.
2. Практическое применение
3. Свойства бензимидазолов
4. ДИБАЗОЛ



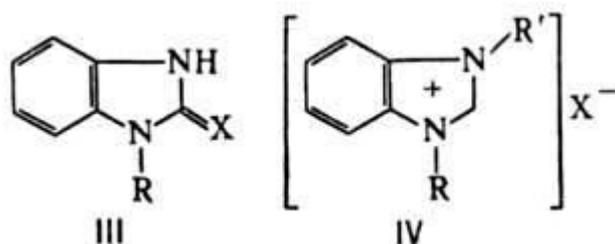
1. Бензимидазол.

Бензимидазол, мол. м. 118; бесцветные кристаллы, т. пл. 172°C; растворим в воде, спиртах, разбавленных кислотах и щелочах, трудно растворим – в неполярных растворителях. Молекулы ассоциированы благодаря водородной связи — NH...NH=. Положения 4 и 7, а также 5 и 6 равноценны вследствие равновесия между таутомерами I и II:



С ионами некоторых металлов (Ag, Co, Си и др.) бензимидазол образует в аммиачном р-ре соли. Бензимидазол устойчив к действию окислителей, но CrO₃ в 80%-ной H₂SO₄ при 80°C окисляет его до имидазол-4,5-дикарбоновой к-ты. Сплавление с S превращает бензимидазол в бензимидазол-2-тион, 1-алкилбензимидазолы - в его 1-алкилзамещенные (формула III, X = S, R = AlK). Б. алкилируется алкилгалогенидами и диалкилсульфатами в присут. щелочей в положение 1. При алкилировании N-алкилбензимидазолов образуются соли 1,3-диалкилбензимидазолия (формула IV). Арилирование бензимидазола в положение 1 с помощью галогенаренов протекает обычно в жестких условиях. Действием ацилхлоридов и ангидридов кислот получают N-ацилпроизводные. Бензимидазол нитруется смесью HNO₃ и H₂SO₄ в положение 5. При

сульфировании образуется 5(6)-сульфо кислота. Нуклеофильное замещение протекает в положении 2 лишь с N-производными Б. При нагревании с NaNH_2 в диметиланилине образуются 2-аминопроизводные Б., при сплавлении с KOH -бензимидазолы (ф-ла III, X = O). Металлирование (например, фенолнатрием) идет в положение 2.



При взаимодействии о-фенилендиамина с HCOOH образуются бензимидазол, с RCOOH в присутствии HC1 -2-алкилбензимидазолы, с ArCHO и ацетатом $\text{Cu}(1)$ -2-арилбензимидазолы (реакция Вайденхагена). Сам бензимидазол не находит промышленного применения, однако его производные являются лекарственными средствами (например, дибазол), фунгицидами (например, беномил) и др.

2. Практическое применение

Гастроэнтерология – одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Прогресс молекулярной патологии и физиологии, стремительное развитие медицинской генетики, технологии диагностики и лечения, немыслимые без компьютерного обеспечения, о которых ранее можно было только мечтать, позволили выделить новые нозологические формы болезней органов пищеварения, уточнить патогенез гастроэнтерологических страданий, поднять на современный уровень диагностику и пересмотреть многие лечебные алгоритмы. Возможности терапевтического и хирургического лечения ряда заболеваний, приобретенные за последние десятилетия ушедшего века, чрезвычайно расширились, а их результаты впечатляют.

В свете этих достижений перспектива развития гастроэнтерологии на ближайшие 5–15 лет, представляется достаточно ясной.

Производные бензимидазола – ингибиторы протонной помпы париетальных клеток (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол и рабепразол) – самый мощный класс антисекреторных препаратов, революционизировавших терапию гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, синдрома Золлингера–Эллисона. Бензимидазолы необратимо связываются с H^+/K^+ -АТФазой париетальных клеток (образуя ковалентную связь с сульфгидрильными группами энзима), и для восстановления секреции требуется синтез протонных помп *de novo*, что и определяет продолжительность антисекреторного эффекта. Бензимидазолы развивают свой антисекреторный эффект, достигая париетальных клеток через кровотоки и трансформируясь из неактивной формы в активную для связи с H^+/K^+ -АТФазой. Наиболее перспективным препаратом из этой группы является рабепразол, благодаря своей способности быстро трансформироваться в активную форму и насыщать все связи АТФазы.

В качестве средств, повышающих тонус и двигательную активность ЖКТ, перспективно применение агонистов серотониновых 5-НТ4-рецепторов. Препараты этой группы

повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, предупреждая заброс содержимого желудка в пищевод, ускоряют опорожнение желудка и 12-перстной кишки, предупреждая стаз и дуодено-гастральный рефлюкс.

Принципиально новый класс лекарственных препаратов предварительно назван антагонистами кислотной помпы. Активно исследуются свойства производного имидазо-пиридина, которое за счет предотвращения переноса ионов K^+ протонной помпой париетальных клеток обратимо ингибируют желудочную секрецию. Главное преимущество по сравнению с бензимидазолами – немедленное развитие эффекта, в связи с чем препарат может использоваться у больных при оказании им экстренной помощи и при необходимости скорейшего купирования симптоматики (например, язвенное кровотечение).

Разработанные препараты, непосредственно влияющие на финальный этап кислотной продукции – H^+, K^+ -АТФазу париетальных клеток, высоко эффективны, и механизм их действия практически не нуждается в совершенствовании. По мнению ряда экспертов, в ближайшие годы вряд ли удастся создать новые антисекреторные препараты, которые мБензимидазолы и пробензимидазолы как антгельминтики широко используются в ветеринарной медицине в связи с их незначительной токсичностью (их терапевтический индекс может быть равен 60, а у левамизола - 4). Производные бензимидазола эффективны в основном против нематод, и в меньшей степени против цестод и трематод. Они действуют как ингибиторы полимеризации тубулина, фиксируя бета-тубулин нематод или цестод. Помимо этого, считается, что механизм их действия связан с теми или иными нарушениями энергетического обмена, в частности, с разобщением цепочки окислительного фосфорилирования и с воздействием на фумаратредуктазу (Новик Т.С., Ястреб В.Б., 2000). Они также умерщвляют гельминтов, вызывая дезорганизацию большого количества скелетоформирующих клеток и клеток эпителия пищевода - у нематод (Ф.Бене, 1999). При неоднократном назначении бензимидазол и пробензимидазол активно действуют на цестод рода *Taenia*. В обычно применяемой терапевтической дозе они не производят никакого действия на ленточных червей рода *Echinococcus* и, как правило, не эффективны против *Dipylidium caninum*. Ларвицидное действие бензимидазола при аскаридозе (*Toxocara canis* или *T. cati*) основано на пенетрации препарата в ткани, что не поддается количественной оценке, и поэтому дозу препарата часто приходится завышать, по сравнению с рекомендуемой.

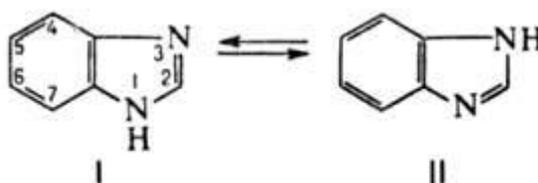
Что касается фенбендазола (новейший бензимидазол - содержится в таких препаратах, как каниквантел плюс, дирофен, панакур, празидид, фебтал), то его антгельминтное действие основано на ингибции ферментной фумаратредуктазной системы паразитов, повреждении оболочки мышечной ткани и деполяризации нейромышечных ганглиев, что приводит к нарушению энергетического метаболизма, нервно-мышечной иннервации, параличу и в результате – к гибели гельминтов. Фенбендазол плохо всасывается в кишечнике, выводится в основном с фекалиями, в меньшей степени с мочой. Действие фенбендазола против нематод многократно усиливается в сочетании с пирантелом.

Фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, оксибендазол, флюбендазол и фебантел (профенбендазол) активно действуют на аскарид и взрослых анкилостом в кишечнике. Оксифендазол обладает широким антигельминтным спектром действия против нематод и цестод. Механизм действия заключается в блокировке фумаратредуктазы и нарушении энергетического метаболизма у гельминта. Часть препарата всасывается, трансформируется в организме и выводится с мочой.

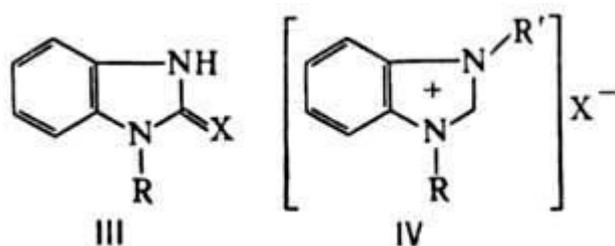
Механизм действия альбендазола основан на нарушении транспорта глюкозы и микротубулярной функции паразитов (трематоды, цестоды, нематоды) угнетении активности фумаратредуктазы и синтеза АТФ, повышении проницаемости клеточных мембран, что приводит к нарушению нервно-мышечной иннервации, параличу и гибели паразитов, в том числе при легочных гельминтозах могли бы конкурировать с уже имеющимися.

3. Свойства бензимидазолов

Бензимидазол, мол. м. 118; бесцветные кристаллы, т. пл. 172°C; растворим в воде, спиртах, разбавленных кислотах и щелочах, трудно растворим – в неполярных растворителях. Молекулы ассоциированы благодаря водородной связи — NH...NH=. Положения 4 и 7, а также 5 и 6 равноценны вследствие равновесия между таутомерами I и II:



С ионами некоторых металлов (Ag, Co, Си и др.) бензимидазол образует в аммиачном р-ре соли. Бензимидазол устойчив к действию окислителей, но CrO₃ в 80%-ной H₂SO₄ при 80°C окисляет его до имидазол-4,5-дикарбоновой к-ты. Сплавление с S превращает бензимидазол в бензимидазол-2-тион, 1-алкилбензимидазолы - в его 1-алкилзамещенные (формула III, X = S, R = Alk). Б. алкилируется алкилгалогенидами и диалкилсульфатами в присут. щелочей в положение 1. При алкилировании N-алкилбензимидазолов образуются соли 1,3-диалкилбензимидазолия (формула IV). Арилирование бензимидазола в положение 1 с помощью галогенаренов протекает обычно в жестких условиях. Действием ацилхлоридов и ангидридов кислот получают N-ацилпроизводные. Бензимидазол нитруется смесью HNO₃ и H₂SO₄ в положение 5. При сульфировании образуется 5(6)-сульфо кислота. Нуклеофильное замещение протекает в положении 2 лишь с N-производными Б. При нагревании с NaNH₂ в диметиланилине образуются 2-аминопроизводные Б., при сплавлении с KOH-бензимидазолы (ф-ла III, X = O). Металлирование (например, фенолнатрием) идет в положение 2.



При взаимодействии о-фенилендиамина с HCOOH образуются бензимидазол, с RCOOH в присутствии HC1-2-алкилбензимидазолы, с AgCHO и ацетатом Cu(1)-2-арилбензимидазолы (реакция Вайденагена). Сам бензимидазол не находит промышленного применения, однако его производные являются лекарственными средствами (например, дибазол), фунгицидами (например, беномил) и др.

4.ДИБАЗОЛ

Dibazolium

Синонимы Дибазола. Бендазол - Bendazol.

Дибазол лекарственные формы. Дибазол - синтетический препарат. Выпускается в виде таблеток с различным содержанием дибазола: по 0,02, 0,002, 0,003 и 0,004 г в упаковке по 10 штук и ампул по 1, 2 и 5 мл 0,5 или 1% раствора в упаковке по 10 штук.

Дибазол описание лечебных свойств. Дибазол проявляет сосудорасширяющий, спазмолитический и гипотензивный эффект. Оказывает стимулирующее влияние на функцию спинного мозга. Кроме этого дибазол вызывает иммуностимулирующее действие, т. е. повышает защитные силы организма, и, в частности, при воздействии на организм возбудителей некоторых инфекционных заболеваний.

Дибазол показания к применению. Дибазол применяют для снятия гипертонических кризов, лечения гипертонической болезни в сочетании с другими гипотензивными средствами, для снятия спазмов гладкой мускулатуры внутренних органов (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмы желудочно-кишечного тракта). Препарат находит применение в неврологии для лечения остаточных явлений полиомиелита, периферического паралича лицевого нерва и др. В последнее время дибазол применяется для профилактики гриппа.

Дибазол инструкция по применению. Дибазол назначают внутривенно, внутримышечно и внутрь. Для снятия гипертонического криза препарат вводится внутривенно или внутримышечно, но последний путь введения менее эффективен. Внутрь дибазол назначают по 1-2 таблетки 2-3 раза в день, обычно в течение 3-4 недель или более короткими курсами. Дибазол принимается внутрь за 2 часа до еды или через 2 часа после еды. Для профилактики гриппа дибазол назначают внутрь 1 раз в день по одной таблетке в течение 3-4 недель.

Дибазол побочные эффекты и осложнения. Дибазол обычно хорошо переносится. Однако длительное применение дибазола

19 больными пожилого возраста может вызвать ухудшение показателей электрокардиограммы.

Дибазол противопоказания. Следует применять с осторожностью лицам пожилого возраста при назначении длительных курсов лечения.

Хранение Дибазола. Препарат должен храниться в сухом прохладном месте. Срок годности порошка 5 лет, таблеток и ампул - 3 года.

