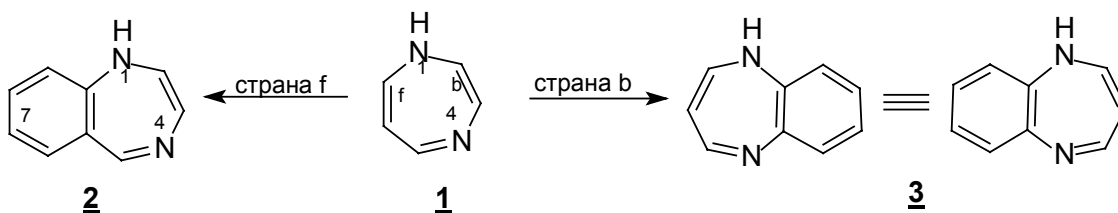
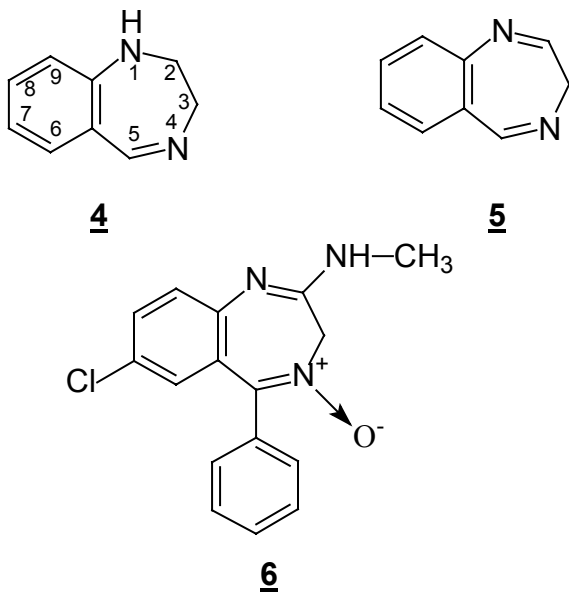


## БЕНЗОДИАЗЕПИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

Бензодиазепините са бициклични N-съдържащи хетероциклични съединения. Разположението на N-атоми в 1H-1,4-дiazепина **1** дава възможност за получаването на 1H-1,4-бензодиазепин **2** и 1H-1,5-бензодиазепин **3** при циклизация с бензен.



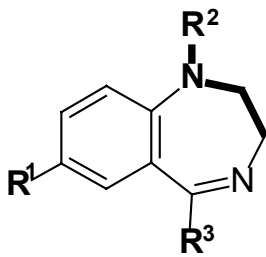
Най-много бензодиазепини, намиращи приложение във фармацевтичната практика (химико-терапевтични подгрупи N03A E, N05B A, N05C D), са производни на 2,3-дихидро-1H-1,4-бензодиазепина **4**. Едно изключение е първият лекарствен продукт от тази група - **chlordiazepoxide 6**, който е производно на 3H-1,4-бензодиазепина **5**.



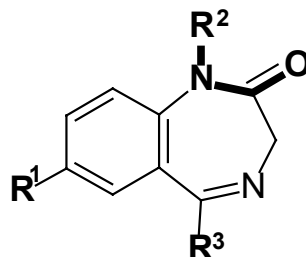
Бензодиазепините са високоефективни транквилизатори с анксиолитични, седативни и сънотворни, антиконвулсивни и миорелаксиращи свойства. Те умерено потискат образуването и действието на допамин и норадреналин в мозъчните структури. Установено е, че усилват процесите на задържане в системата на

главния мозък, където медиатор е ГАМК. Бензодиазепинови рецептори има във всички структури на ЦНС, но най-голяма гъстота е установена в полукълбата на големия и малкия мозък. Съществуват два вида бензодиазепинови рецептори - Vz1 и Vz2, независимо че медиаторът им не е ясен. Техни лиганди са не само бензодиазепините, но и различни пурини, както и амидът на никотиновата киселина. Чрез свързването на бензодиазепините с техните рецептори се улеснява освобождаването на ГАМК.

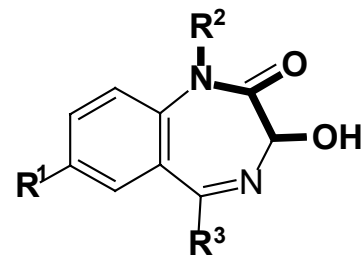
Основно, три типа бензодиазепинови структури намират приложение в терапията:



Тип 1 - несъдържащ  
О-атом



Тип 2 - с лактамна  
структура



Тип 3- с хидроксилак-  
тамна структура

Три са активните центрове в молекулата на типовете бензодиазепини - 1-во, 5-то и 7-мо място. При C5, субституент е фенилов или заместен фенилов радикал, с едно изключение - **bromazepam 10**, който е с късо действие. R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> обикновено не са обемисти групи, като най-често са халогенни елементи, нитро група, метилов радикал. Наличието на електроно-акцепторен заместител на 7-мо място е необходим за активността. Фениловият радикал при N5 повишава активността. Ако тази група е ortho (2') или diortho (2', 6') заместена с електроно-акцепторни заместители, активността се увеличава. От друга страна, рага заместването много намалява активността. Насищането на двойната връзка между C4 и C5 или преместването ѝ на 3-4-то място намалява активността. Алкилов заместител на 3-то място намалява активността, докато наличие на ОН-група при C3, не намалява фармакологичното действие. Присъствие или отсъствие на C3-ОН група е от особено значение за фармакокинетиката на тези структури. Съединения без тази група са неполярни, имат дълъг полуживот и се окисляват в черния дроб. Обратно, наличието на хидроксилна група на 3-то място обуславя много по-полярни съединения, които лесно се превръщат и елиминират като глюкурониди. 2С-Карбонилната функция е оптимална за

активността, както и N-атом на 1-во място. N-Заместените производни са малко. При диазоло- и триазоло-бензодиазепините, присъствието на електроно-акцепторна група при C7 не е изискване за активността им. Бензодиазепините се резорбират добре в гастроинтестиналния тракт. Продължителността на фармакологичното действие е свързана с липофилността им. По-липофилните имат по-бърза резорбция, но по-кратко действие. Те бързо минават в мозъчната тъкан, но и бързо се преразпределят в други области. Малките промени в структурата обуславят фармакологичните нюанси, респ. терапевтичното приложение на бензодиазепините.

Таблица 1. 1,4- Бензодиазепинови производни

№	INN наименование	Структура	Приложение
<u>6</u>	<b>chlordiazepoxide</b>		анксиолитик, седативно
<u>7</u>	<b>clorazepate dipotassium</b>		анксиолитик, седативно
Производни от Тип 1.			
<u>8</u>	<b>medazepam</b>		анксиолитик
Производни от Тип 2.			
<u>9</u>	<b>phenazepam</b>		анксиолитик, сънотворно
<u>10</u>	<b>bromazepam</b>		анксиолитик, седативно

Таблица 1. 1,4- Бензодиазепинови производни (Продължение)

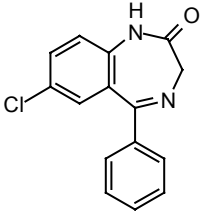
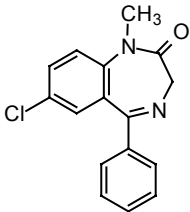
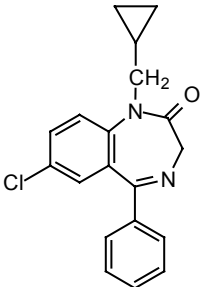
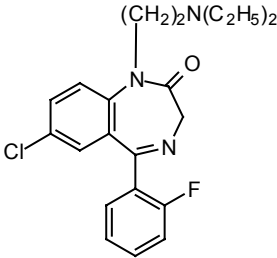
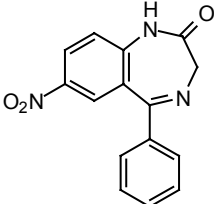
№	INN наименование	Структура	Приложение
<u>11</u>	<b>nordiazepam</b>		анксиолитик, седативно, антиконвулсивно, общ миорелаксант
<u>12</u>	<b>diazepam</b>		анксиолитик, сънотворно, миорелаксант, седативно, антиконвулсивно
<u>13</u>	<b>prazepam</b>		анксиолитик, миорелаксант, транквилизатор за дневна употреба
<u>14</u>	<b>flurazepam</b>		сънотворно, седативно
<u>15</u>	<b>nitrazepam</b>		сънотворно, антиконвулсивно

Таблица 1. 1,4- Бензодиазепинови производни (Продължение)

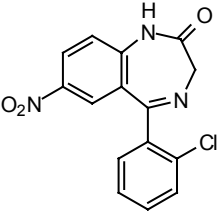
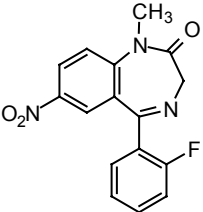
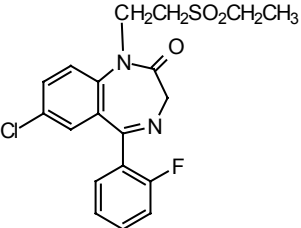
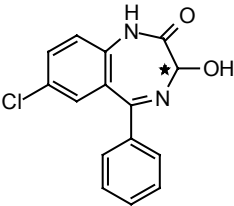
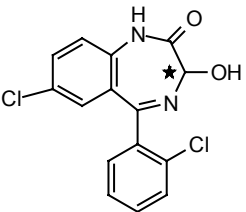
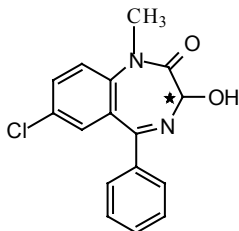
№	INN наименование	Структура	Приложение
<b>16</b>	<b>clonazepam</b>		антиконвулсивно (антиепилептично)
<b>17</b>	<b>flunitrazepam</b>		сънотворно
<b>18</b>	<b>elfazepam</b>		апетитовъзбуждащо
Производни от Тип 3.			
<b>19</b>	<b>oxazepam</b>		анксиолитик, седативно
<b>20</b>	<b>lorazepam</b>		анксиолитик, седативно

Таблица 1. 1,4- Бензодиазепинови производни (Продължение)

№ INN наименование Структура Приложение

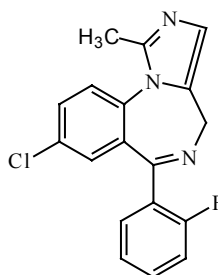
**21** temazepam



сънотворно

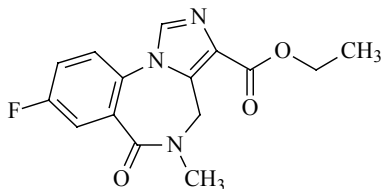
Диазоло- и триазоло-1,4-бензодиазепинови производни

**22** midazolam



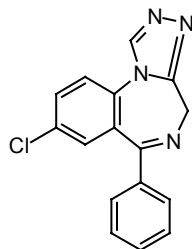
сънотворно

**23** flumazenil



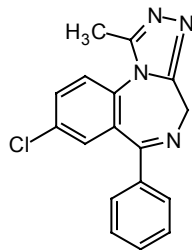
бензодиазепинов  
антагонист

**24** estazolam



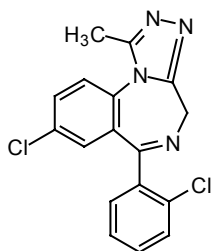
сънотворно

**25**    **alprazolam**



анксиолитик,  
седативно,  
сънотворно

**26**    **triazolam**

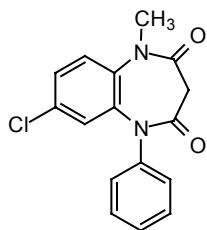


сънотворно

Таблица 2. 1,5- и 2,3-Бензодиазепинови производни

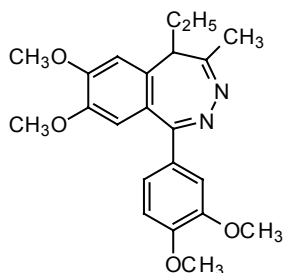
№	INN наименование	Структура	Приложение
---	------------------	-----------	------------

**27**    **clobazam**



анксиолитик

**28**    **tofizopam**



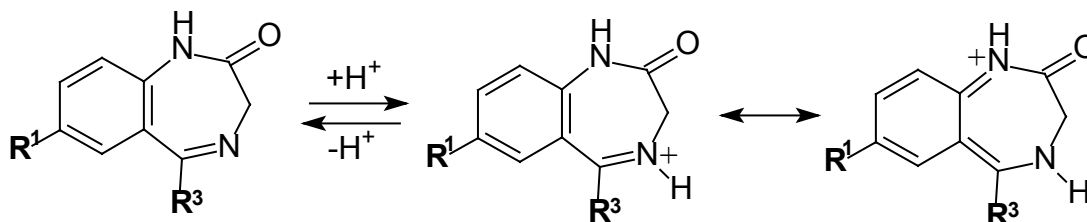
анксиолитик

Бензодиазепините притежават слаби базични свойства и се използват като бази. Те са лесно разтворими в липофилни и полярни липофилни разтворители, като метанол или етанол. Във вода са неразтворими. Единствено **6** намира приложение като хлороводородна сол.

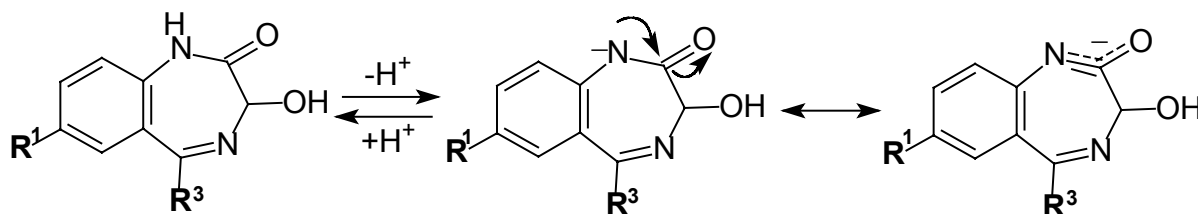


UV-спектрите на производните от Тип 2 в кисел разтвор показват характеристична абсорбционна ивица при около 283 nm и нисък максимум при 360 nm. При Тип 3 абсорбционните максимуми в етанол са около 230 и 315 nm. **Chlordiazepoxide 6** има абсорбционни максимуми при 245 и 308 nm.

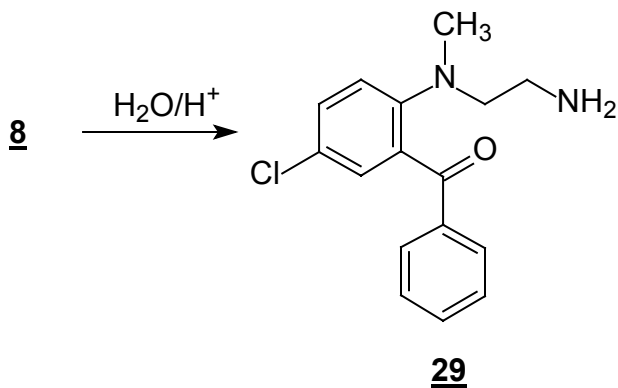
С изключение на **6**, в безводна среда става протонизация при N4 с формиране на фенилозен амидиниев катион.



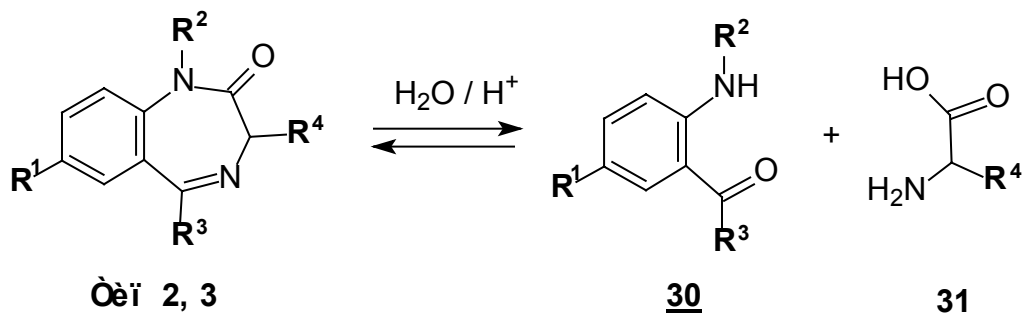
Бензодиазепините от Тип 3 проявяват и слаби кисели свойства, които се дължат на хидроксилната група при C3. Напр., при **oxazepam 19** това свойство се използва за неговото количествено определяне, титруване с тетрабутиламониев хидроксид в DMF.



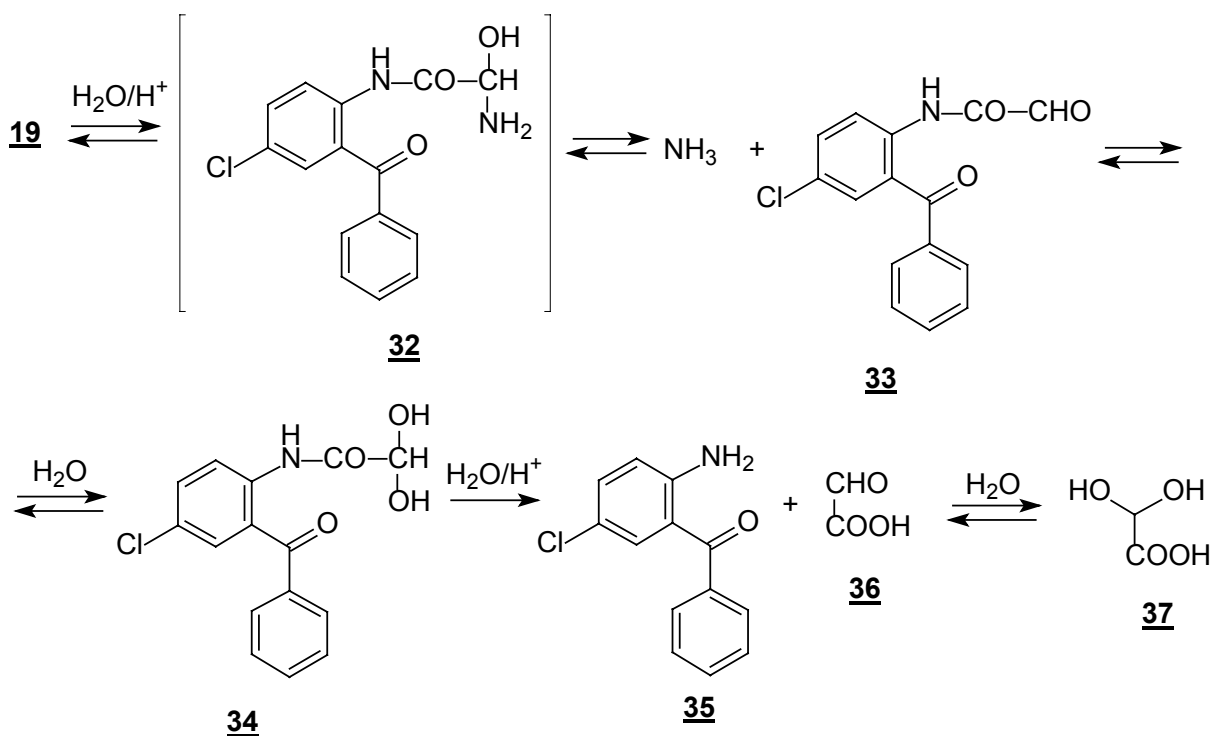
**Medazepam 8** (Тип 1) хидролизира до N-заместен аминокетон **29**



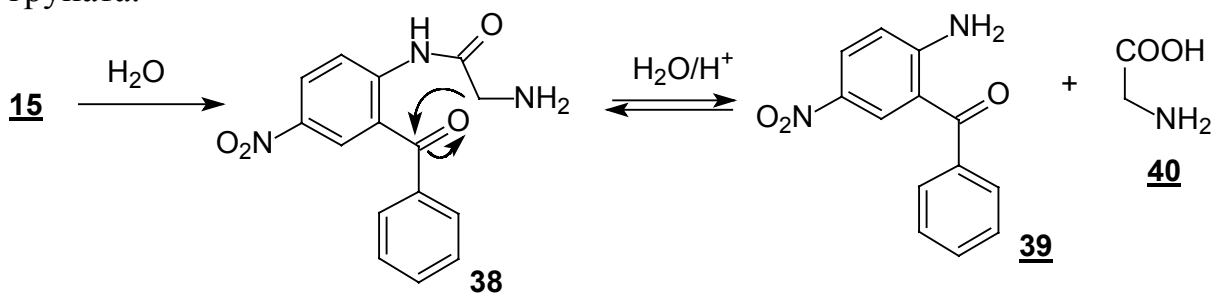
При съединенията от Тип 2 и 3, лактамната и азометиновата структура са чувствителни на разцепване, т.е. в противоположност на техния синтез, те хидролизират до съответните кетони **30** и съответни глицини **31**. Тези хидролизни процеси са зависими от рН на разтвора, както от стерични и електронни фактори.



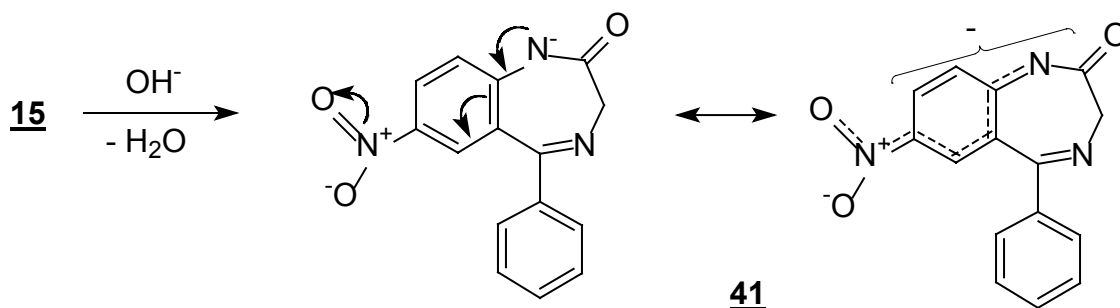
При производни от Тип 3 (напр. **оxазерам 19**), азометиновият фрагмент хидролизира до хемиаминали **32**, от които се образуват анилиди на глиоксаловата киселина **33**. След това, хидролизният процес продължава през **34** до крайните продукти **35** и **36**.



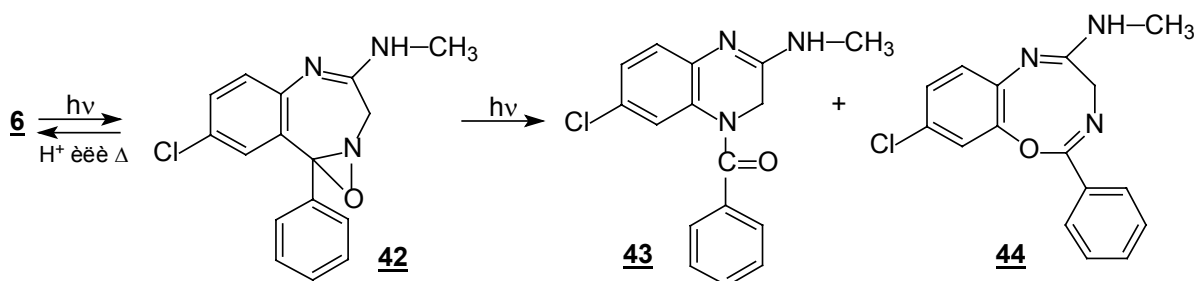
Хидролизата на **nitrazepam 15** (Тип 2) преминава през **38** и стига до **39** и **40**, и може да се обясни с електронното влияние на нитро групата.



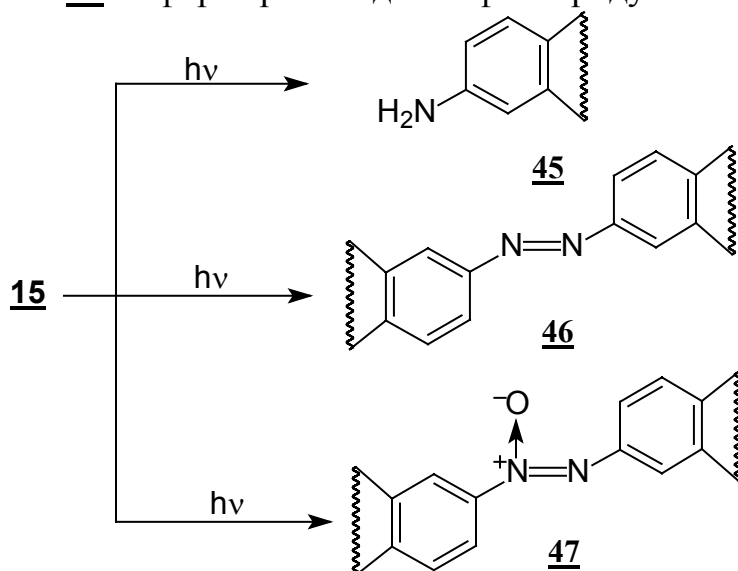
Наличието на нитрогрупа (-M ефект) на 7-място създава електронен дефицит на р-място. Електроотрицателният характер на C2 - карбонилна група и C7 - нитро група води до кисели свойства при N1. Получава се имидна структура, с която се обяснява лесното разтваряне на **15** в разтвори на алкални хидроксида в следствие образуването на резонансно стабилизиран анион **41**, оцветен в жълто.



**Clordiazepoxide 6**, подобно на **nitrazepam 15**, принадлежи към фотохимично нестабилните бензодиазепини. Фотохимични са тези реакции, при които активиращата енергия поне на един стадий се внася чрез електромагнитно лъчение от видимата или ултравиолетовата част на спектъра. Най-простата фотохимична реакция е фотохимичната изомеризация. От значение за органичния синтез са фотохимичните окиси-редукционни реакции, фотоелиминиране, фотофрагментация, фото-химични перциклени реакции, фотооксигениране и фотопрегрупируванките. В структурата на **6**, N-оксидът е активното място и след преместване на двойната връзка се получава оксазиридинов изомер **42**. Фотохимичната промяна продължава до хиноксалидиново производно **43**, чрез свиване на пръстена, а чрез разширяване на пръстена - бензоксидиазозин **44**.



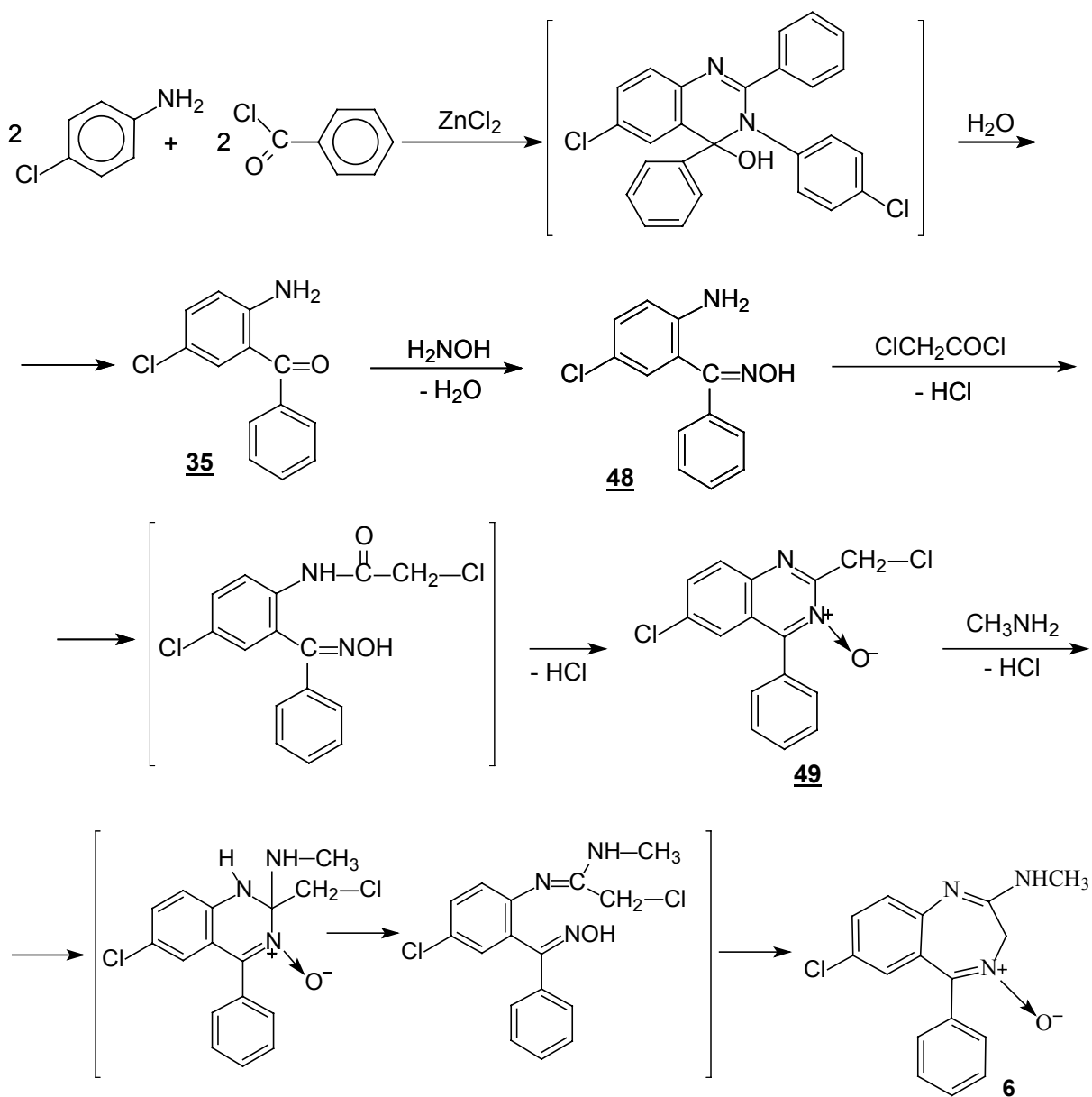
При **nitrazepam** 15 се формират следните фотопродукти:



Бензодиазепините с азометинова, N-оксид- и нитрогрупи са полярографски активни.

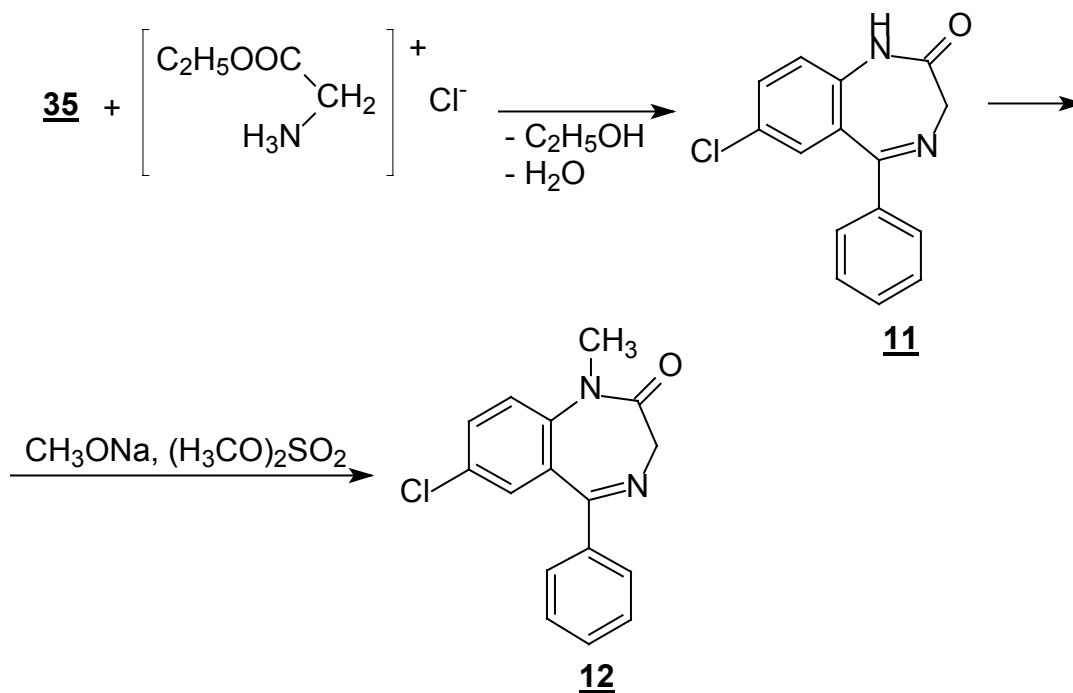
Първото фармакологично активно съединение от тази група е **chlordiazepoxide** 6. Това лекарствено вещество е синтезирано от L.H.Sternbach и сътрудници от Hoffman-La Roche в САЩ през 1955 г., а фармакологичната му активност е установена през 1957 г. и три години по-късно излиза на американския пазар под името **Librium**.

Изходният продукт е 4-хлороанилин, който реагира с бензоилхлорид по схемата:

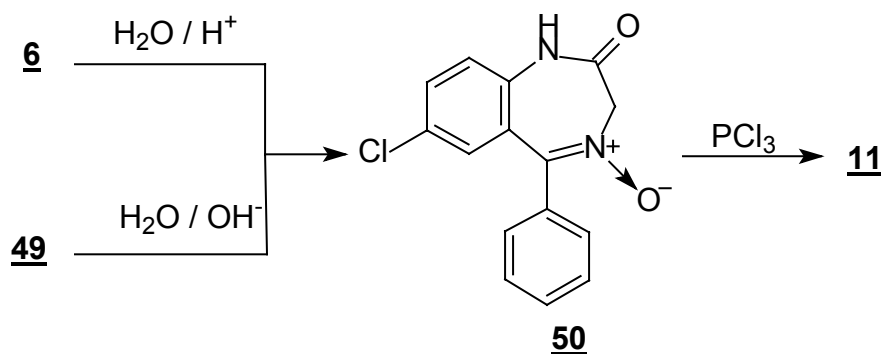


Съединението **35** е основен междинен продукт при синтеза на различни бензодиазепини. Чрез N-ацилиране на оксима **48** с хлороацетилхлорид и последваща вътрешномолекулна кондензация в оцетна киселина, с висок добив се получава 4-фенил-6-хлоро-2-хлорометил-хиназолин-3-оксид **49**. Той взаимодейства с разтвор на метиламин в метанол, преминавайки през междинен продукт, който не се изолира, като пръстенът се разширява.

**Diazepam 12**, също е получен от L.H.Sternbach и колеги от Hoffman-La Roch и под името **Valium** се появява на американския пазар през 1963 г. За разлика от **6**, 2-амино-5-хлоробензофенонът **35** реагира с етилглицинат хидрохлорид в среда от пиридин в един етап до получаването на **nordiazepam 11**, от който чрез метилиране се стига до **12**.

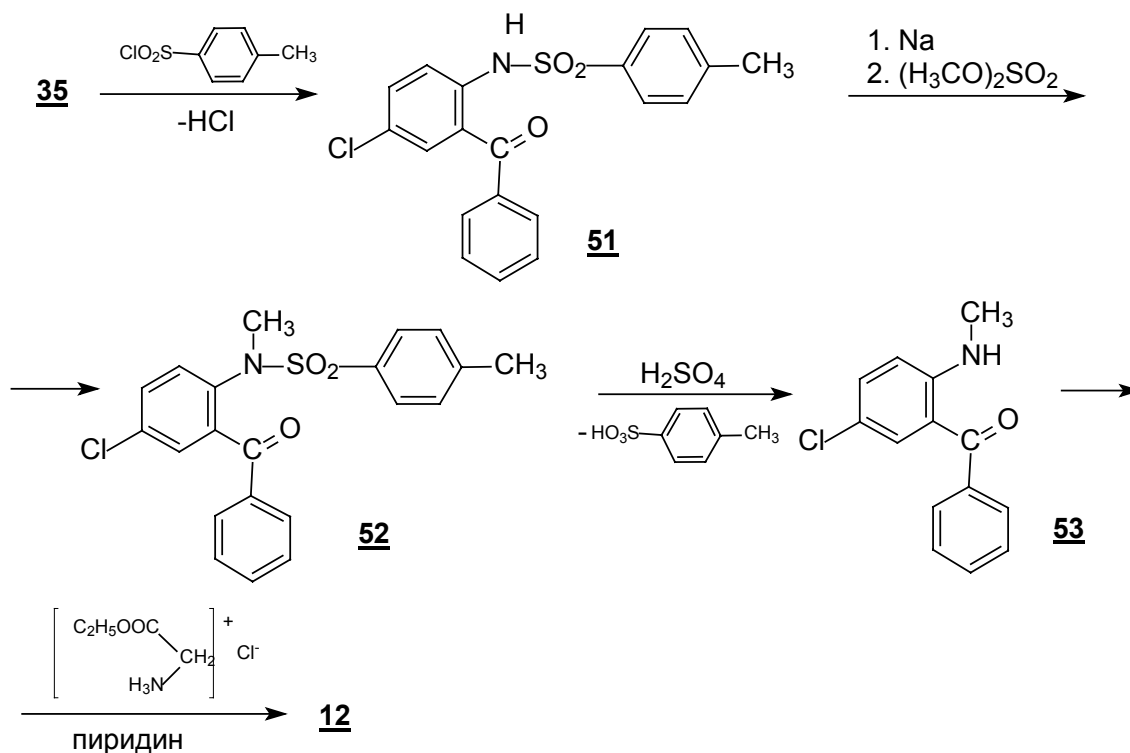


**Nordiazepam 11** може да се получи и при кисела хидролиза на **6** или при алкална хидролиза на хиназолин-N-оксида **49** по схемата:

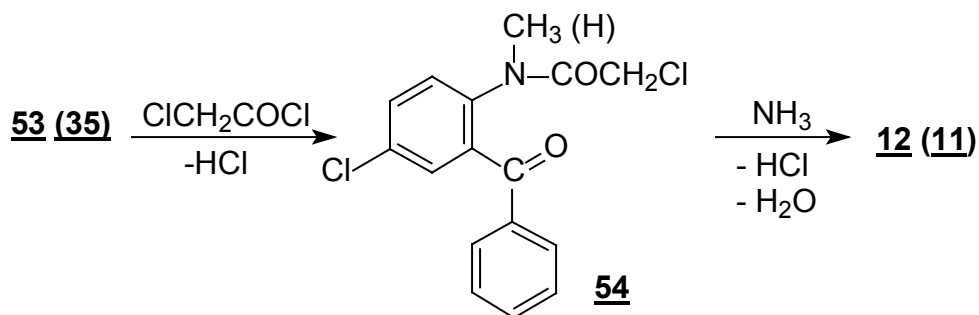


Метилната група на 1-во място в структурата на **12** може да се включи преди сключването на пръстена. В този случай **35** се обработва с *p*-толуенсулфонамид, след което се метилира. След хидролиза с разредена сярна киселина се получава 2-метиламино-5-

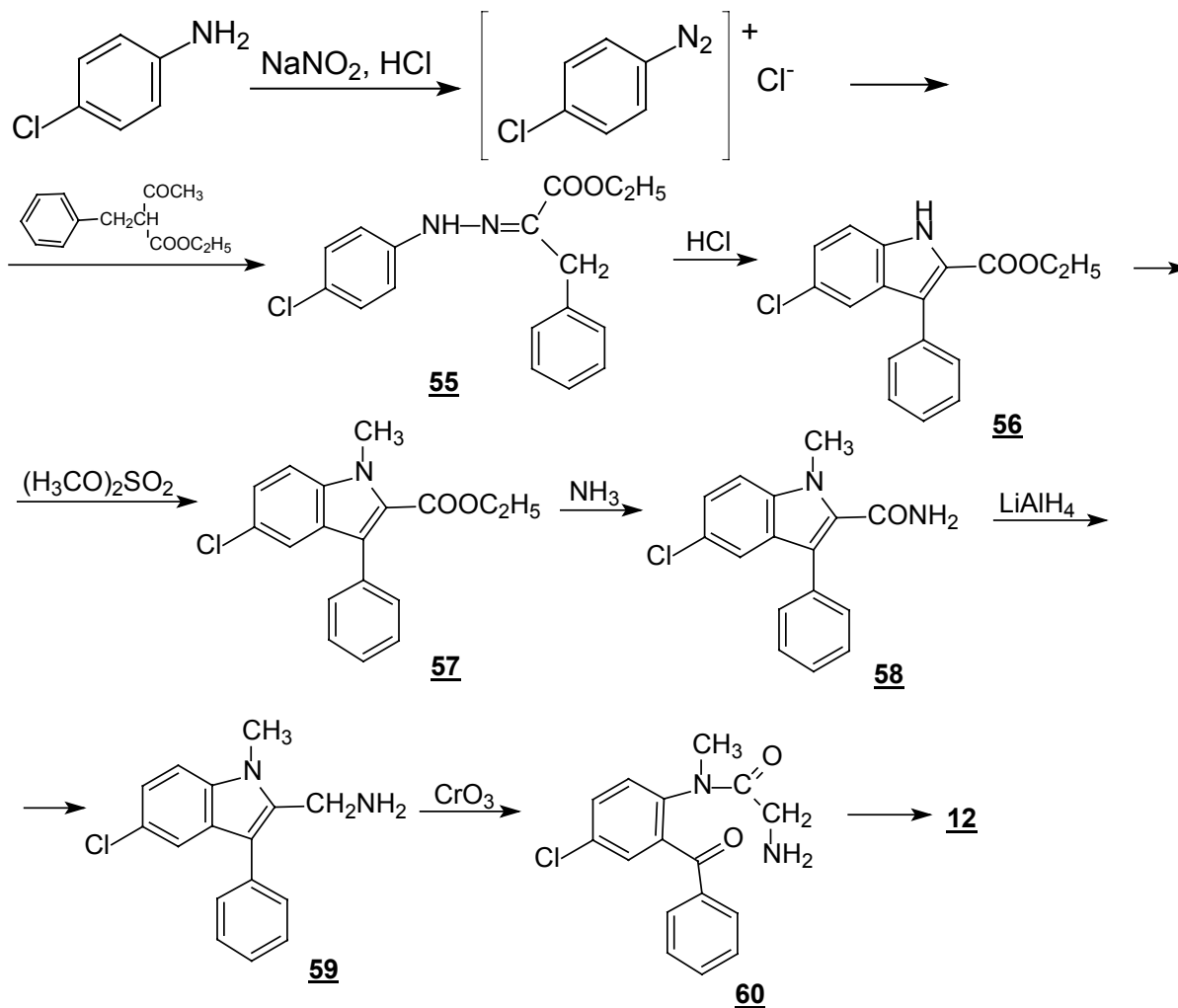
хлоробензофенон **53**, който вече директно се кондензира с етилглицинат хидрохлорид до **12**.



Diazepam **12** може да се получи и при реакция на хлорацетилното производно **54** с амоняк.



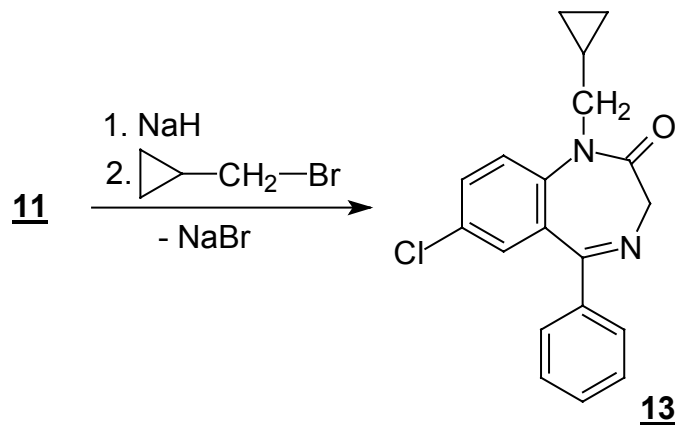
Много оригинален синтетичен път е разработен от Н. Yamamoto и сътрудници от Japanese Sumitomo Company. Образуването на седемчленния пръстен става чрез окислително разцепване на съответния заместен 2-аминометилиндол **59**, получен по следната схема:



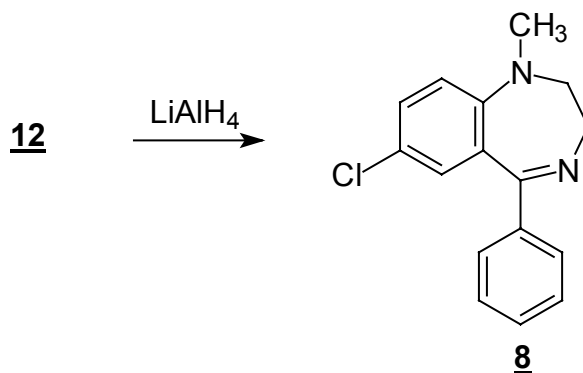
Взаимодействието на 4-хлоробензен-дiazониевия хлорид с активно метиленово съединение става по реакцията на Japp-Klingemann и с последваща циклизация на индоловото производно **56**, което се метилира с диметилсулфат на 1-во място. След амонизация на карбоксилатната група на 2-ро място се получава амида **58** и след редукция с литиеволуминиевхидрид се стига до съответното аминометилно производно **59**. След окисление с хромен триоксид, **12** се получава с висок добив през N-глицилното производно **60**.



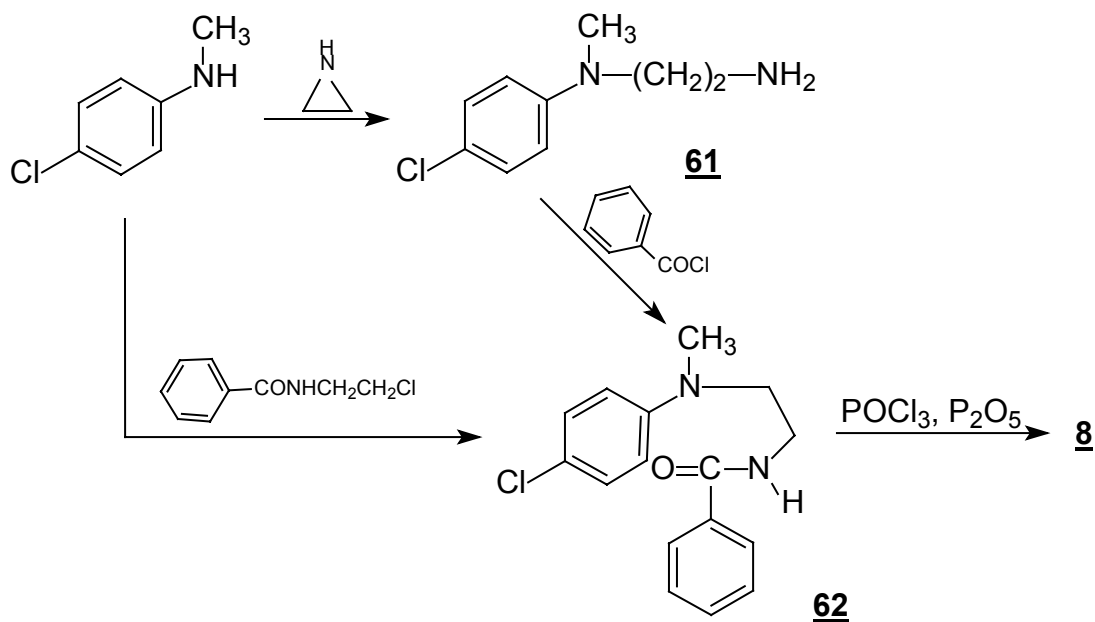
От **nordiazepam 11** може да се получи също и **prazepam 13** чрез алкилиране с циклопропилметил бромид в присъствие на натриев хидрид.



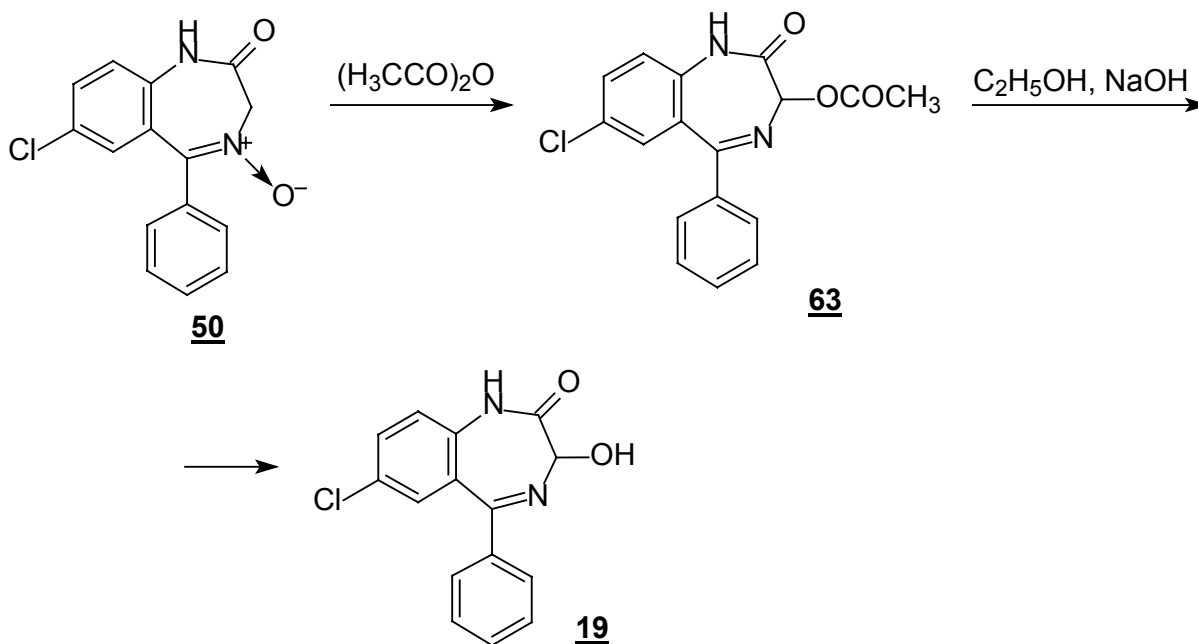
При редукция на **diazepam 12** се получава **medazepam 8**.



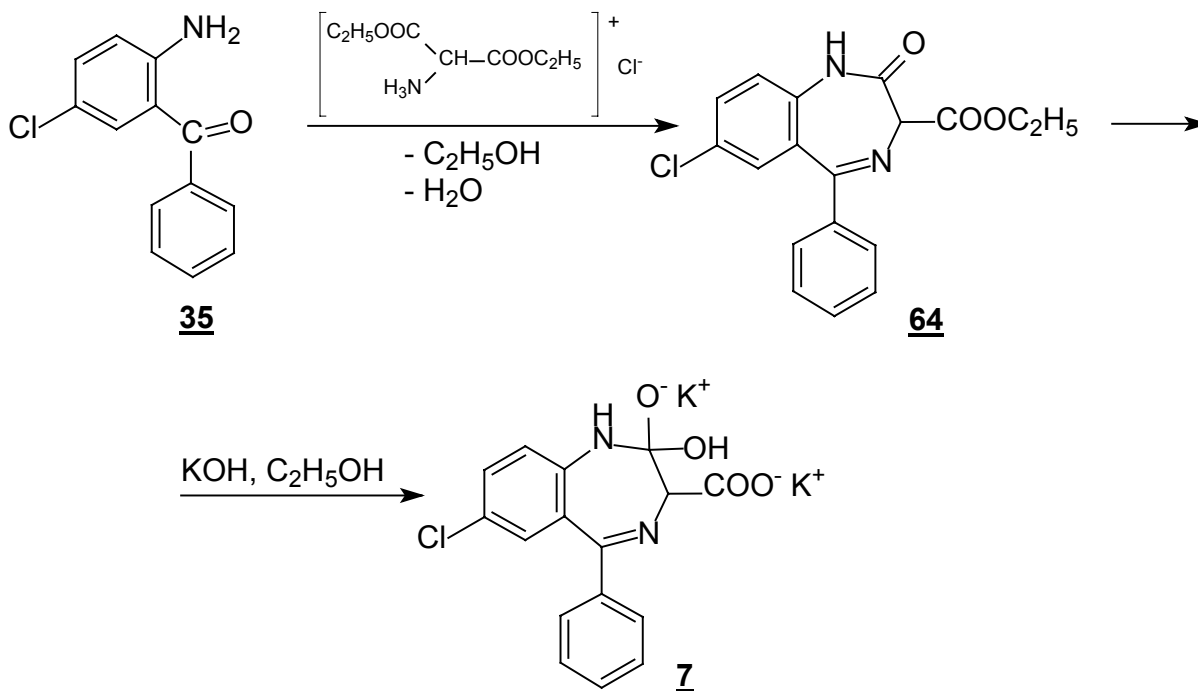
Друг синтетичен път започва с 4-хлоро-N-метиланилин, който взаимодейства с азиридин и се получава етилендиаминово съединение **61**. След ацилиране с бензоил хлорид се стига до **62**. Алтернативно, това съединение може да се получи чрез директна реакция на 4-хлоро-N-метиланилин и N-(2-хлороетил)-бензамид. С последваща циклизация се получава крайния продукт **8**.



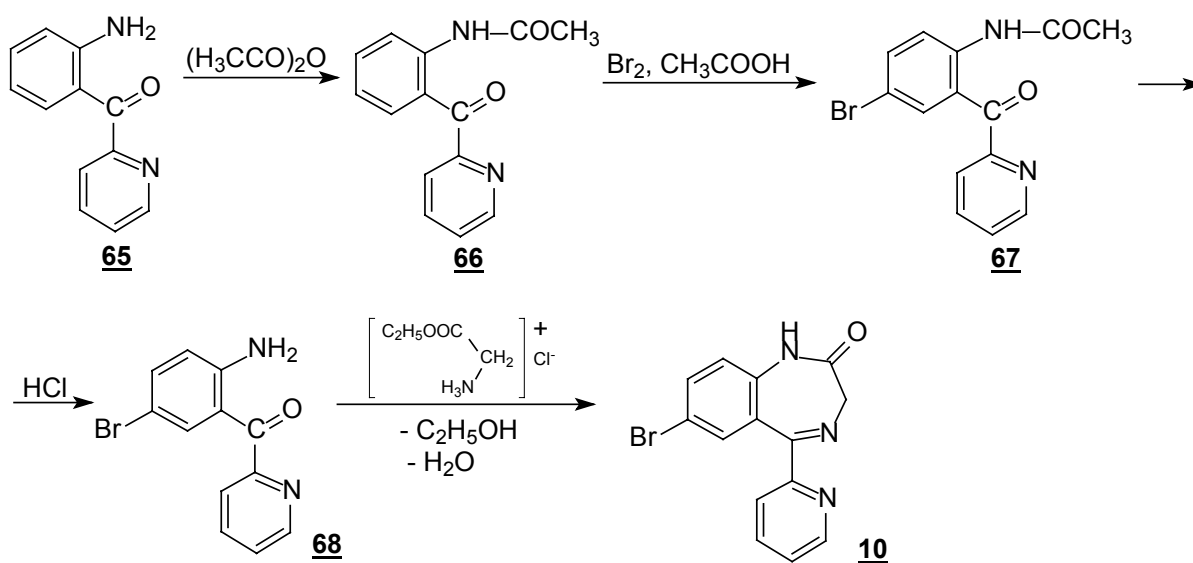
Съединенията с хидроксилна група на 3-то място (Тип 3), като **oxazepam 19** и **lorazepam 20**, се получават от N-оксиди чрез прегрупировка на Polonovsky. Прегрупировката се извършва при нагряване в среда на оцетен анхидрид до получаването на 3-ацетокси производно **63** и след алкохолиза се синтезира **oxazepam 19**.



**Clorazepat 7**, който се използва като дикалиева сол, се получава чрез кондензация на **35** с диетиламиномаконат хидрохлорид по схемата:

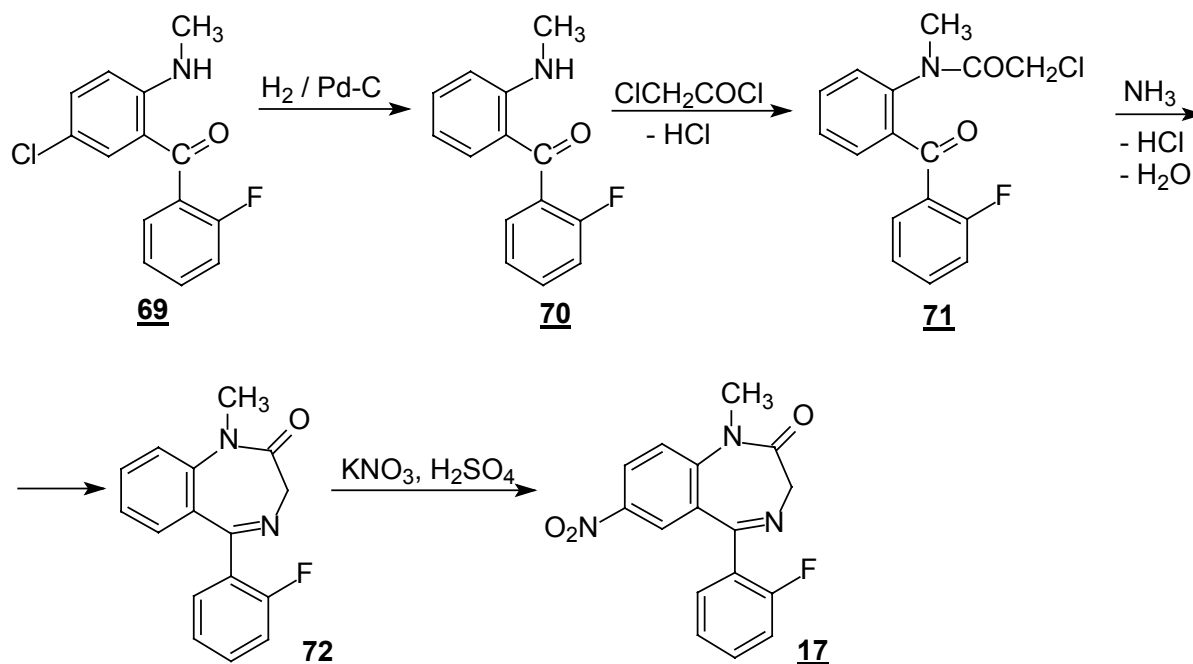


**Bromazepam 10** съдържа пиридилов остатък на 5-то място в цикличната система и може да се синтезира от 2-(2-амино-5-бромобензоил)-пиридин **68** по глицинатния метод:



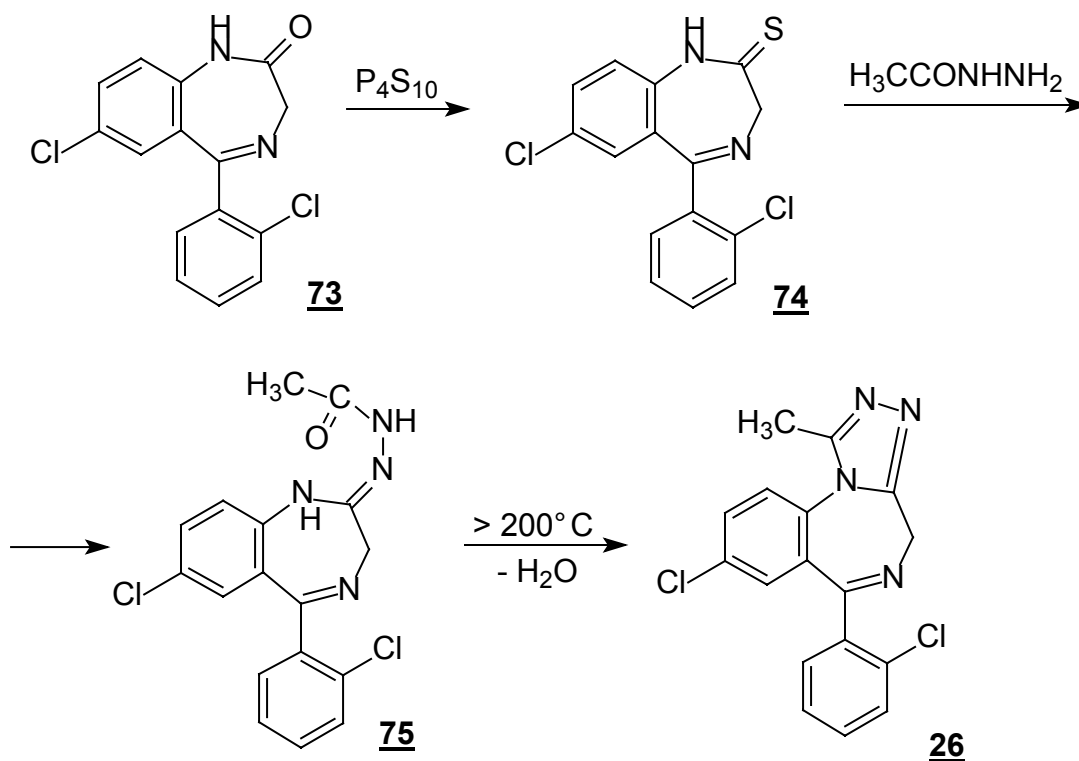
7-Нитро- съединенията се получават, като първо се синтезира бензодиазепиновия пръстен без заместител на 7-мо място. След това, селективно се нитрира на предпочитаното 7-мо място с калиев нитрат/сярна киселина. 2-Аминобензофеноните, които не са заместени на 5-то място, могат да се получат, например, чрез каталично дехалогениране на съответните 5-хлоро производни.

Например получаването на **flunitrazepam 17** протича по схемата:

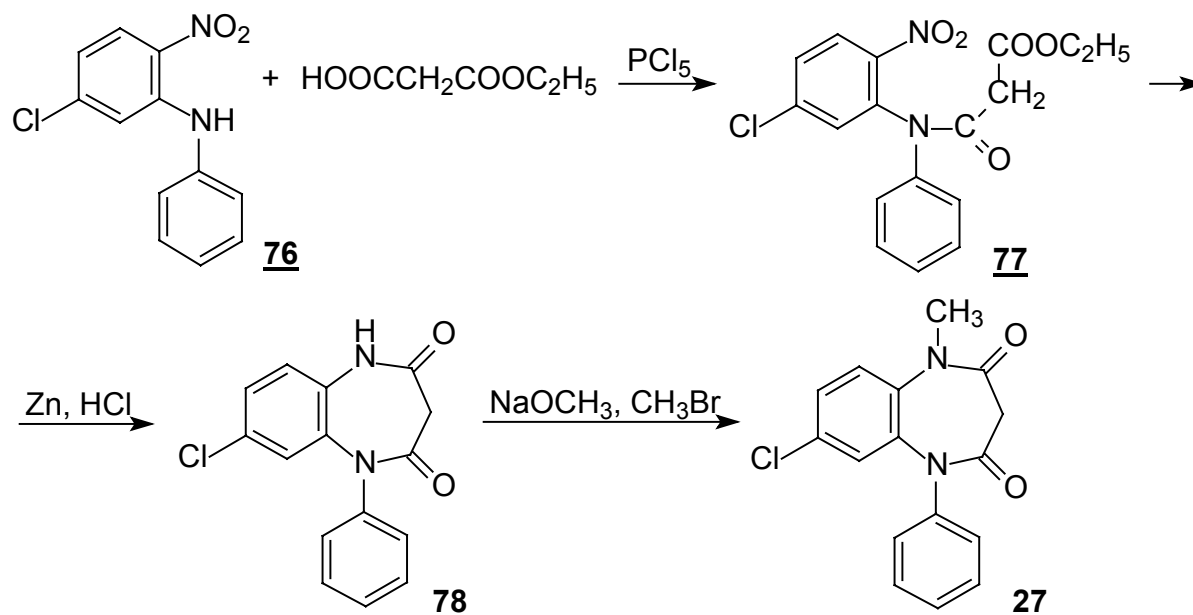


**Nitrazepam 15** и **clonazepam 16** се синтезират аналогично.

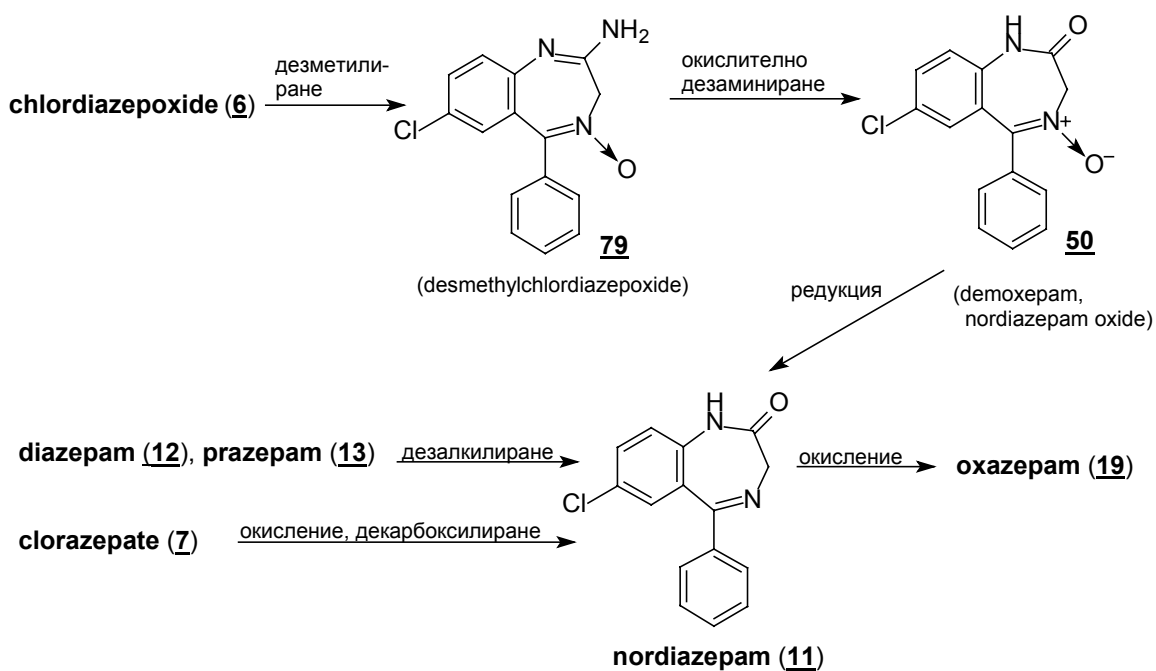
Триазолобензодиазепиновото производно **triazolam 26** се получава от 2-тиобензодиазепин **74** чрез кондензация с ацетилхидразид, защото 2-оксо-съединението не реагира с ацетилхидразид.



**Clobazam 27** е транквилизатор с 1,5-бензодиазепинова структура и има подобно на 1,4-бензодиазепините фармакологично действие. Неговият синтез започва с 2-нитро-5-хлородифениламин **76**, който реагира с моноестера на малонилхлорида. След редукция на нитро групата и незабавна кондензация, пръстенът се сключва. Крайният продукт **27** се получава след метилиране на **78**.



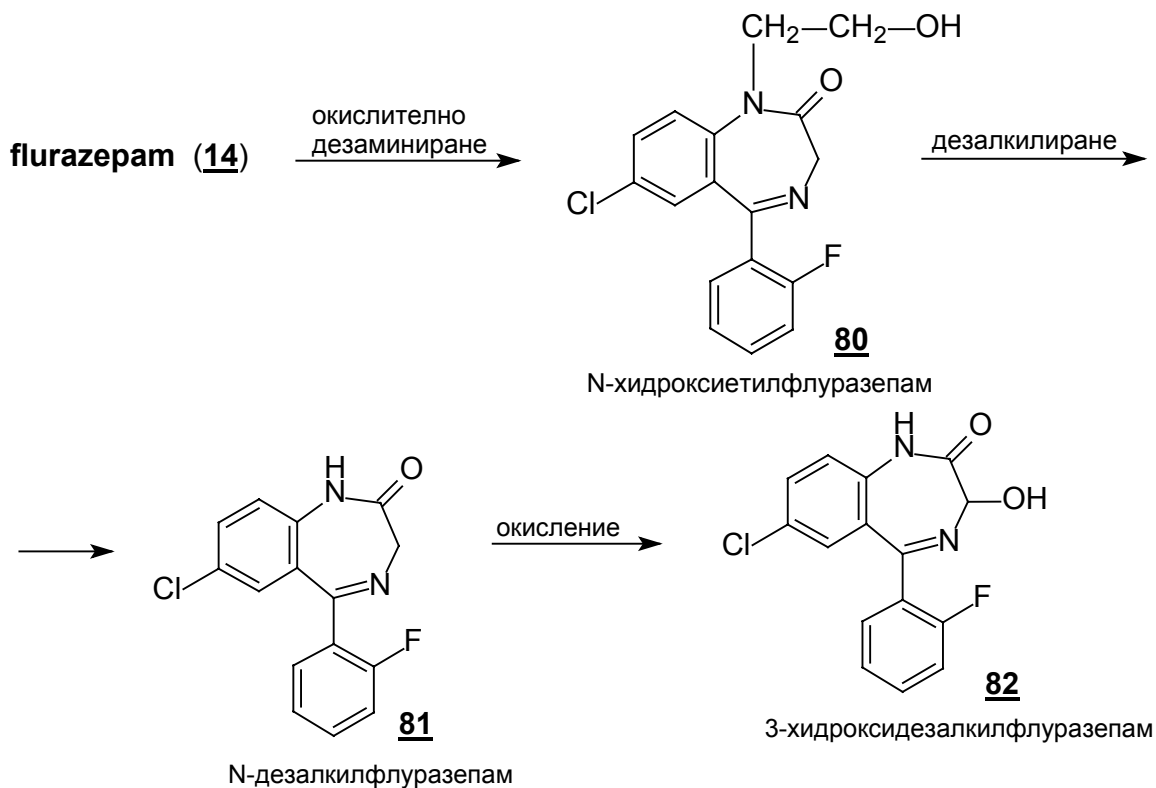
Основният метаболитен път на някои 1,4-бензодиазепинови производни е отразен на схемата:



**Clorazepate 7**, който сам по себе си е неактивен, се окислява и декарбоксилира в стомаха до фармакологично активния деметилдiazepam (**nordiazepam, 11**), който е общ метаболит и на

chlordiazepoxide **6** , diazepam **12** и prazepam **13**. Освен това, **11** представлява метаболитен предшественик на oxazepam **19**.

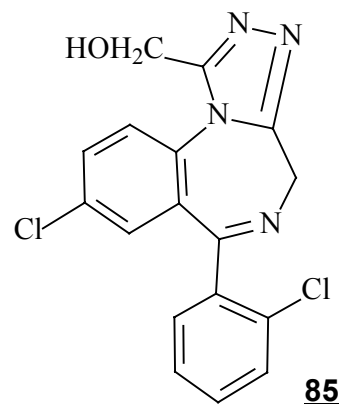
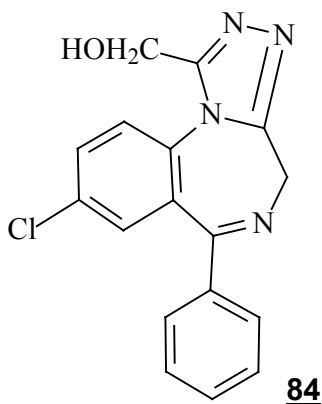
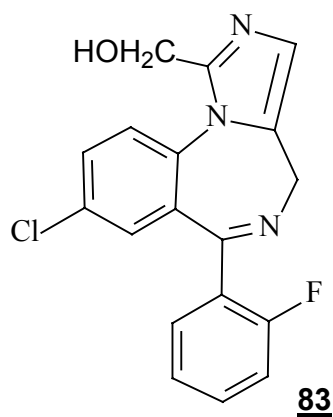
По различен начин протича метаболизмът на flurazepam **14**:



Диазоло- и триазоло-1,4-бензодиазепиновите производни се метаболизират чрез хидроксилиране на метиловия субституент. Получените съединения са активни, но бързо се конюгираат. По-нататък, биотрансформацията продължава чрез C3-хидроксилиране на бензодиазепиновия пръстен:

midazolam (22), alprazolam (25), triazolam (26)

окисление



Всички посочени метаболити се глюкуронират и екскретират като глюкурониди.