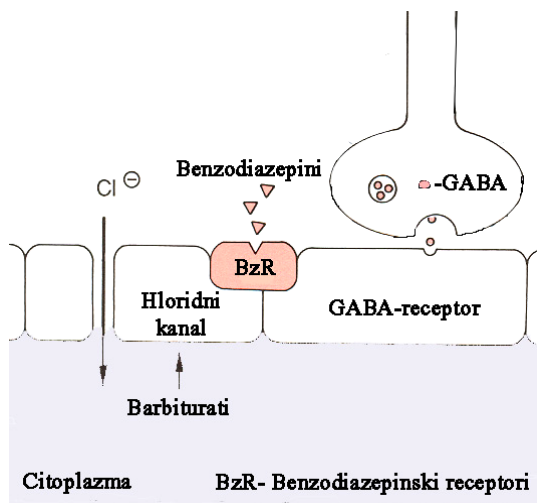

6. ANKSIOLITICI

Anksioznost je psihičko stanje koje se ispoljava unutrašnjom napetošću, uznemirenošću, strahom i osećajem nelagodnosti, a javlja se kao posledica nesposobnosti prilagođavanja čoveka iznenadnim životnim situacijama. Anksioznost je praćena vegetativnim simptomima: tahikardijom, ubrzanim disanjem, znojenjem i tremorom. U veoma izraženim stresnim stanjima, anksioznost je udružena sa snažnim emocijama tuge, beznada i apatije.

Anksiolitici su lekovi koji su uvedeni u terapiju anksioznih stanja pre pola veka. Za razliku od barbiturata, depresivno dejstvo anksiolitika na CNS je više izbalansirano i imaju veću terapijsku širinu. Dovode do opuštanja, a pri tome bitno ne menjaju ostale mentalne i motorne funkcije. Označavaju se još i kao antianksiozni lekovi ili kao *trankilizatori (trankilizeri)*. Prema tome, anksiolitici deluju na akutna i hronična anksiozna stanja koja predstavljaju poremećaje emocionalnog porekla. Dovode do smanjenja psihičke napetosti, sedacije i sna, do opuštanja tonusa miškulature (miorelaksantno dejstvo) i uklanjaju strah.

Anksiolitici su, hemijski posmatrano, derivati 1,3 - dihidrobenzo[f][1,4]-diazepina. Oni su potpuno potisnuli primenu barbiturata kao hipnotika i sedativa koji imaju malu terapijsku širinu, te ne spadaju u bezbedne lekove. Benzodiazepini se vezuju za benzodiazepinske receptore (BzR) koji ulaze u sastav (predstavljaju subjedinicu) inhibitornog GABA receptorskog kompleksa. GABA receptorski kompleks je povezan sa hloridnim kanalima. Benzodiazepinski receptori poseduju više alosternih mesta za vezivanje agonista, antagonistu i parcijalnih agonista. Shematski prikaz GABA receptorskog kompleksa u čiji sastav ulaze i benzodiazepinski receptori, kao i funkcionalna veza sa hloridnim kanalima, predstavljen je na sl. 6.1.

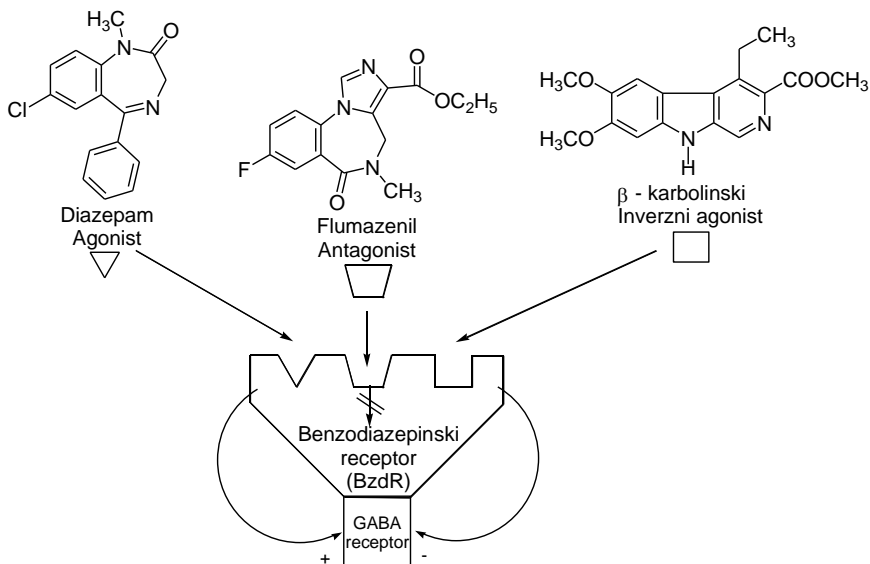


Slika 6.1. Šematski prikaz receptorskog kompleksa benzodiazepina

Ligand za postsinaptičke GABA-receptore je inhibitorni neurotransmiter GABA (γ -aminobuterna kiselina) koji se biosintetiše u presinaptičkim inhibitornim neuronima, dekarboksilacijom glutaminske kiseline. Oslobođena GABA deluje na postsinaptičke GABA-receptore. Signal koji se generiše otvara hloridni jonski kanal, što omogućava ulazak hloridnih jona u ćeliju i dovodi do hiperpolarizacije membrane. Za razliku od benzodiazepina, barbiturati deluju direktno na hloridne kanale, imaju izraženije depresivno dejstvo na CNS, manju terapijsku širinu, kao i veći broj neželjenih efekata.

BzR je sastavni deo GABA_A podtipa receptora u čiji sastav ulaze različite subjedinice koje su zastupljene u različitim kvantitativnim odnosima. Različiti ligandi sadrže funkcionalne farmakofore za agoniste, antagoniste i inverzne agoniste. Prema tome, različita farmakološka aktivnost se ispoljava interakcijom ovih liganada sa različitim receptorskim subjedinicama koje su vezane za hloridni jonski kanal. Na ovaj način se može objasniti da u nekim slučajevima male strukturne promene osnovnog benzodiazepina dovode do farmakološki značajne promene aktivnosti od agonista, preko antagonista ili inverznog agoniste.

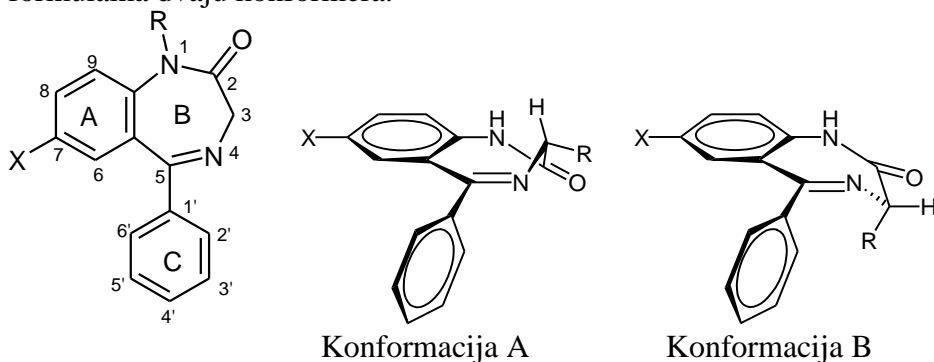
Šematski prikaz vezivanja liganada agonista, antagonista i inverznih agonista za odgovarajući BzR se može predstaviti na sledeći način:



Slika 6.2. Šematski prikaz vezivanja različitih liganada za benzodiazepinski receptor (BzR)

BzR-receptorski kompleks sadrži različite alosterne subjedinice BzR receptora (šematski predstavljene različitim geometrijskim oblicima) sa kojima se ostvaruju pojedinačne interakcije: *agonist-receptor*, *antagonist-receptor* i *parcijalni agonist-receptor*. Sintetisan je veliki broj benzodiazepinskih i drugih liganada koji ostvaruju interakcije sa ovim tipom receptora.

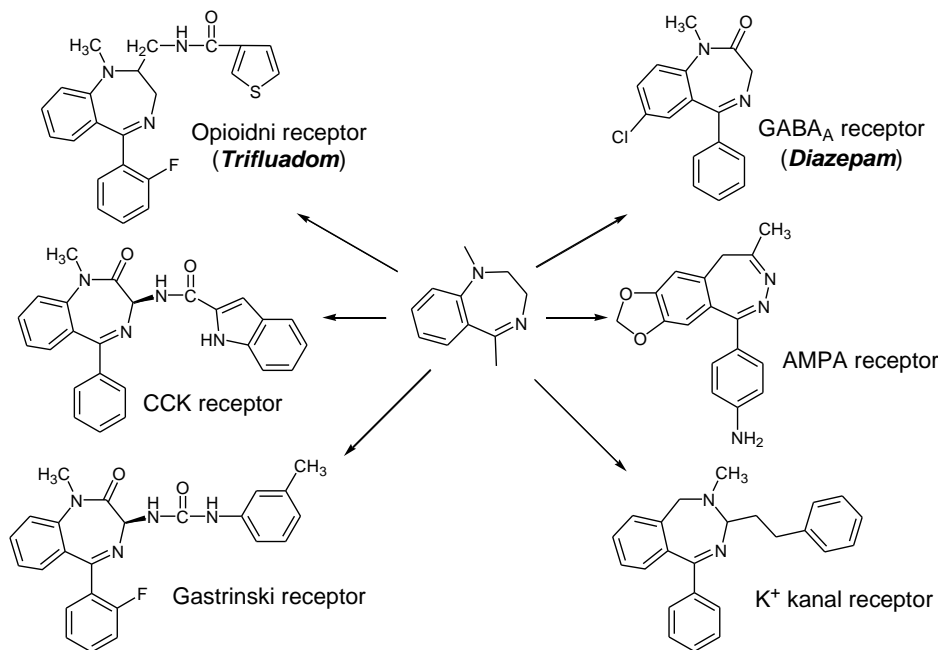
Najznačajniji klasični angonisti ovih receptora su derivati 1,3-dihidro-2*H*-benzo[*f*]1,4-diazepina, koji se mogu predstaviti sledećom opštom planarnom formulom ili odgovarajućim konformacionim formulama dvaju konformera.



Slika 6.3. Opšta planarna formula i konformacione formule benzodiazepina

Energetska barijera između konformera A i B je mala, te u rastvorima i u biosredini vrši se konverzija jednog u drugi.

Osnovna struktura delimično hidriranog *benzo-1,4-diazepina* i nekih njegovih delimično hidriranih položajnih izomera (*benzo-2,3-diazepina* i *benzo-3,4-diazepina*) je zastupljena u brojnim sintetisanim benzodiazepinskim analogima koji predstavljaju ligande za različite tipove receptora. Pored anksiolitika koji se vezuju za BzR-receptor, sintetisani su i ispitani u *in-vitro* i *in-vivo* uslovima C2 supstituisani i drugi analozi 1,3-dihidro-2*H*-benzodiazepina, koji su ligandi za pojedine opioidne receptore (*trifluadom*), holecistokininski (CCK) receptor (*2-indolilkarbonilamino analog benzodiazepina*), gastrinski receptor (*3-supstituisani ureid benzodiazepina*), receptor K⁺-jonskog kanala (*3-feniletil analog diazepina*) i AMPA (glutaminski neselektivni recetor), čiji je agonist (*α-amino-3-hidroksi-5-metili-4-izoksazol propionska kiselina* (*7,8-dioksolo-3,4-benzodiazepinski analog*)). Na slici 4. su pretstavljene hemijske formule navedenih analoga benzodiazepina, koji se vezuju za pojedine tipove receptora. Vezivanje za GABA_A (*γ-aminobuterne kiseline podtip A-receptora*) koji se označava dalje u tekstu kao BzR.



Slika 6.4. C2 supstituisani i drugi analozi benzodiazepina, koji se vezuju za različite tipove receptora

Iz strukturnih formula predstavljenih analoga sledi da samo benzodiazepinski anksiolitici i 3,4-benzodiazepini sadrže elektronegativne supstituente u položajima C7 i C8 osnovnog benzenovog ciklusa. Izuzimajući anksiolitičko dejstvo, ostali farmakološki efekti, izazvani vezivanjem za druge navedene tipove receptora za sada nemaju kliničkog značaja, pre svega zbog brzog razvoja tolerancije u nepovoljne farmakokinetike u *in-vivo* uslovima.

6.1. ODNOS IZMEĐU STRUKTURE I ANKSIOLITIČKOG DEJSTVA

Opšta planarna formula i konformacione formule benzodiazepina su predstavljene na slici 3. Za benzodiazepine derivate, *5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona*, ustanovljeni su sledeći odnosi između strukture i dejstva (SAR studije):

1. Aromatičan ciklus A

Prisustvo benzenovog prstena A je osnovni strukturni uslov za π/π -interakcije sa aromatičnim aninokiselinama koje ulaze u sastav BzR. Supstituenti u položaju C7 imaju povoljan uticaj na anksiolitičku aktivnost. Uvođenje metil grupe u ovom položaju povećava anksiolitičku aktivnost u odnosu na nesupstituisane derivate. Elektronegativni supstituenti: halogeni (fluor, hlor ili brom) i nitro grupa u položaju C7 potenciraju anksiolitičku aktivnost. Opadajući redosled uticaja na anksiolitičku aktivnost navedenih grupa u odnosu na metil grupu je sledeći: $\text{CH}_3 < \text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_2$. Supstituenti sa *o*, *p*-dirigujućim osobinama u ovom položaju ili supstituenti u drugim položajima prstena A dovode do smanjenja anksiolitičke aktivnosti. Zamena benzenovog prstena A drugim aromatičnim heterociklusom (tiofenom) dovodi do smanjenja afiniteta vezivanja za BzR, što utiče na dužinu anksiolitičkog dejstva. Aromatični prsten A kao planaran sistem, formira osnovnu ravan u kojoj leži i heterociklični, delimično hidrirani 1,4-diazepin.

2. 1,3-Dihidro-2*H*-1,4-diazepin

Alkilovanje laktamskog azota *N*1 prstena B nije primarno za anksiolitičko dejstvo, ali može da utiče na intenzitet vezivanja benzodiazepina za receptorsko mesto. Alkilovanje sa dužim radikalom dovodi do smanjenja afiniteta vezivanja za receptorsko mesto. Supstituenti u ovom položaju znatno utiču na lipofilnost i bazne osobine molekula, koje su značajne za biološko poluvreme eliminacije leka. Alkilovanje voluminoznim grupama (npr. *tert*-butil grupa) drastično smanjuje afinitet vezivanja za BzR. U prstenu B, u položaju C2, neophodno je prisustvo akceptorske grupe za proton (građenje intramolekulske vodonične veze) sa 1*H*-imidazolovim ostatkom histidina, koji je donor protona u kompleksu ligand-BzR. Akceptorska grupa koja gradi vodoničnu vezu sa protonom mora biti koplanarna sa prstenom A.

U položaju C2 je najčešće prisutan karbonil, koji može biti zamenjen sumporom. Uvođenje sumpora u ovom položaju dovodi do smanjenja afiniteta vezivanja za BzR, ali se zadržava anksiolitička aktivnost. Biotransformacijom se vrši desulfuracija i prevođenje u C2 okso derivate koji su dugodelujući aktivni metaboliti.

Pored sumpora u ovom položaju može biti i prisutna metilenska grupa kod imidazo[1,5-*a*][1,4]diazepina ili imino grupa kod *s*-triazolo[3,4-*a*][1,4]benzodiazepina. Derivati koji imaju supstituisan C3 položaj npr. hidroksilnom grupom (aktivni metaboliti, derivati 3-hidroksidiazepama i oksazepama) zadržavaju aktivnost, ali kao polarniji brže se eliminišu iz organizma. Esterifikacijom hidroksilne grupe derivatima karbaminske kiseline nastaju *prodrug* supstance.

Prisustvo *N*-oksida u *N*4 nije neophodno za anksiolitičku aktivnost, kao ni dvoguba veza u položaju *N*4-C5. Redukcijom C=N veze smanjuje se afinitet vezivanja za BzR.

3. Ciklus C

Fenil grupa u položaju C5, odnosno prsten C, nije neophodan za vezivanje liganada za BzR u *in vitro* uslovima, ali hidrofobnim i sternim interakcijama učestvuje u vezivanju u *in vivo* uslovima. Ravan ovog prstena u odnosu na ravan prstena A gradi ugao oko 120°. Bilo koja supstitucija ovog prstena, osim uvođenja halogena u *o*-položaj, dovodi do gubitka aktivnosti. Pored fenil grupe, u ovom položaju može biti prisutan 2-cikloheksenil ili 2-piridinil radikal.

4. Uvođenje dodatnih heterociklusa

Kondenzacija veze N1-C2 prstena B sa dodatnim proton-akceptorskim prstenom koji je bogat π -elektronima, kao što je *s*-triazol ili imidazol, dovodi do potenciranja afiniteta vezivanja za BzR-receptore. Tako su dobijeni *s*-triazolobenzodiazepini (**alprazolam**, **estazolam**) i imidazobenzodiazepini (**midazolam**) su klinički efikasni anksiolitici i hipnotici.

Kondenzacijom veze N4-C5 sa hidriranim derivatima oksazola ili 1,3-oksazina se dobijaju veoma efikasni anksiolitici sa dugim dejstvom (**oksazolam**, **ketazolam**). Totalno ili delimično hidrirani oksazol i 1,3-oksazin mogu biti dodatno alkilovani (metil grupe) u položaju C2.

Kondenzacijom veze C6-C7 sa dugim heterociklusom (supstitucija benzena derivatima 2-alkiltiofena) su dobijeni tienobenzodiazepini. Položajni izomeri 1,4-benzodiazepina su noviji anksiolitici, derivati 2,3 i 1,5-diazepina.

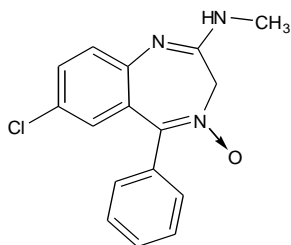
Klasični benzodiazepini koji imaju terapijski značaj mogu se podeliti u dve podgrupe:

- benzodiazepini bez karbonilne grupe u C2,
- benzodiazepini sa karbonilnom grupom u C2.

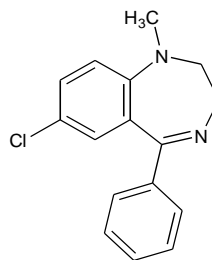
6.2. BENZODIAZEPINI BEZ KARBONILNE GRUPE U C2

Hlordiazepoksid je 7-hlor- *N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-amin 4-oksid. Ima bazne osobine, koristi se so hidrohlorid. Benzodiazepinski ciklus je skoro planaran.

Hlordiazepoksid je prvi benzodiazepin koji je uveden kao anksiolitik.



Hlordiazepoksid



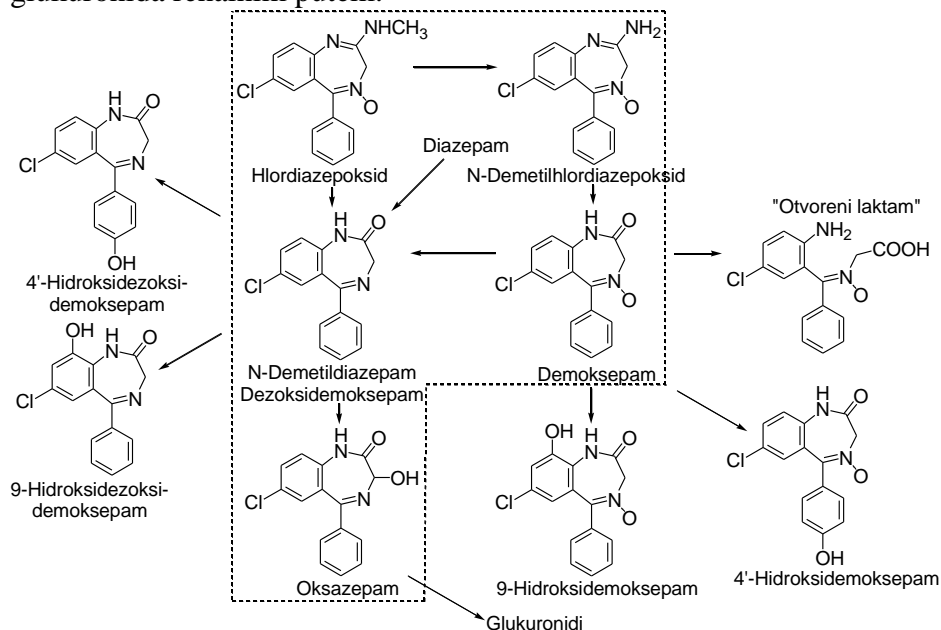
Medazepam

Biotransformacija hlordiazepoksida se odvija uglavnom reakcijama oksidacije u diazepinskom heterociklusu i benzenovim ciklusima A i C. Primarni metaboliti koji nastaju reakcijama CH oksidacije i oksidativne dealkilacije heterocikličnog sistema su aktivni metaboliti. Ostali primarni metaboliti koji nastaju reakcijama aromatične oksidacije u benzenovim ciklusima A i C su neaktivni metaboliti, koji se izlučuju renalno kao glukuroninidi. Reakcije biotransformacije se mogu klasifikovati na sledeći način:

Reakcijama oksidativne dealkilacije i deaminacije metilamino grupe u položaju C2, nastaju primarni aktivni metaboliti: *demoksepam* i njegov redukcionni proizvod *N-demetildiazepam* (*nordazepam*) koji ima centralno mesto među primarnim metabolitima i ostalim benzodiazepinima. Demoksepam je nestabilan (laktamski *N*-oksid) pored redukcije oksida, može i hidrolitički da se cepa uz otvaranje laktamskog ciklusa. Maseni udeo aktivnog metabolita *N-demetildiazepama* je veoma značajan u biotransformaciji benzo-diazepina jer određuje farmakokinetički profil svakog anksiolitika.

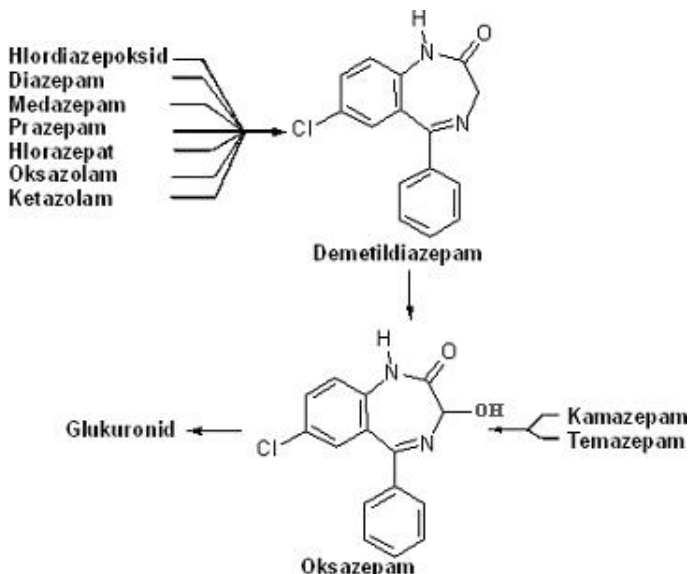
Reakcijom CH-oksidacije u položaju C3 nastaje aktivni metabolit *oksazepam* koji se izlučuje kao glukuronid.

Reakcijama aromatične CH oksidacije, kao neaktivni metaboliti se dobijaju derivati fenola u položaju C'4 i C9, a izlučuju se u obliku glukuronida renalnim putem.



Slika 6.5. Šematski prikaz biotransformacije hlordiazepoksida i diazepama

Reakcije biotransformacije hlordiazepoksida i diazepama koje daju aktivne metabolite su šematski predstavljene u prostoru koji je označen isprekidanim linijama.

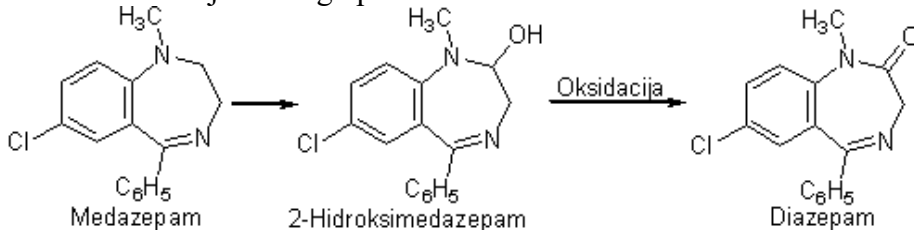


Slika 6.6. Šematski prikaz biotransformacije *N*-alkilovanih diazepina

Metaboliti, *nordazepam* i *oksazepam*, zajednički su aktivni metaboliti za sve *N1* alkilovane benzodiazepine.

Medazepam je derivat delimično hidriranog 1,4-benzodiazepina. Hemijski se označava kao 7-hlor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin. Ima bazne osobine, a u terapiji se koristi so hidrohlorid. Primarni metaboliti medazepama su aktivni lipofilni metaboliti koji uslovljavaju dugotrajnu anksiolitičku aktivnost sa biološkim poluvremenom eliminacije preko 40 časova.

Biotransformacijom medazepama koja se odvija oksidacijom položaja C2 (α -oksidacija), dobija se hidroksi derivat (sekundarni alkohol), koji se dalje oksidiše do diazepama. Reakcije biotransformacije se mogu predstaviti na sledeći način:

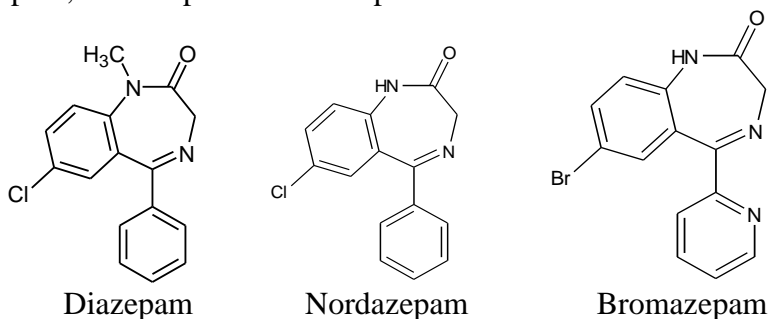


Slika 6.7. Biotransformacija medazepama

Primarni metaboliti medazepamima su aktivni (*2-hidroksimedazepam* i *diazepam*). Diazepam u nizu sledećih reakcija biotransformacije, daje druge aktivne metabolite (*nordazepam* i *oksazepam*).

6.3. BENZODIAZEPINI SA KARBONILNOM GRUPOM U C2

Najveći broj klasičnih anksiolitika su derivati delimično hidriranog benzo-1,4-diazepina sa karbonilnom grupom u položaju C2. Uvođenjem karbonila u položaj C2, hemijske osobine molekula se značajno menjaju u odnosu na benzodiazepine koji ne sadrže ovu karbonilnu grupu, odnosno ove grupe benzodiazepina hemijski predstavljaju laktame čija se polarnost, elektron-akceptorske osobine i stabilnost znatno razlikuju u odnosu na predhodnu grupu benzodiazepina. Benzodiazepini ove grupe lakše podležu hidrolitičkim reakcijama i fotosenzitivni su. Strukturno karakteristični predstavnici ove grupe benzodiazepina su: diazepam, nordazepam i bromazepam.



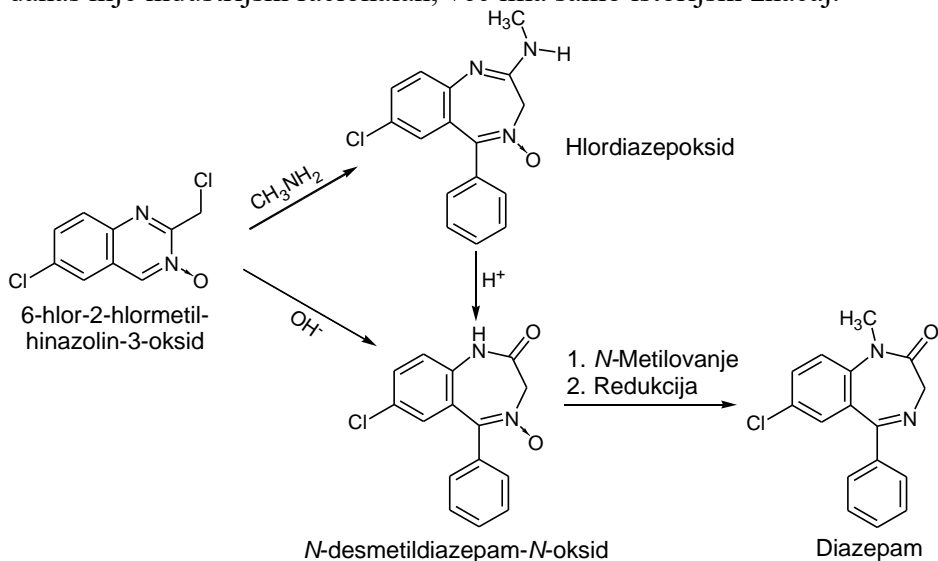
Diazepam je osnovni lipofilni anksiolitik (*N*-supstituisani laktam, odnosno *N*1-alkilovani benzodiazepin) sa dugim dejstvom. Hemijski predstavlja: 7-hlor-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on.

Nordazepam je *N*-demetildiazepam, koji je centralni aktivni metabolit u reakcijama biotransformacije brojnih *N*-alkilovanih derivata diazepamima. U odnosu na diazepam, nešto je manje lipofilan, ali pripada grupi sa dugim biološkim poluvremenom eliminacije.

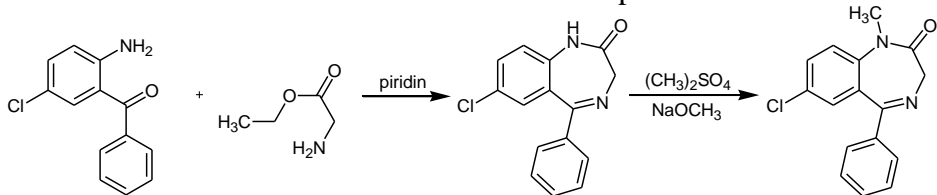
Bromazepam je dugodelujući benzodiazepin koji se dobro apsorbuje posle *per-os* primene i visokim afinitetom se vezuje za proteine plazme. Polarniji je u odnosu na nordazepam i ima izraženije bazne osobine.

6.3.2. Sinteza diazepama

Polazni proizvod u prvobitnoj sintezi diazepama je 6-hlor-2-hlormetilhinazolin-3-*N*-oksid, koji kondenzacijom sa metilaminom daje hlordiazepoksid. Iz hlordiazepoksida u kiseljoj sredini nastaje *N*-demetildiazepam *N*-oksid (*demoksepam*). U baznoj sredini direktno nastaje nordiazepam *N*-oksid. U završnoj fazi sinteze se vrši *N*-metilovanje i redukcija *N*-oksida. Ovaj postupak sinteze diazepama danas nije industrijski racionalan, već ima samo istorijski značaj.



Slika 6.8. Prva sinteza diazepama



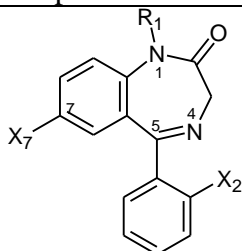
Slika 6.9. Postupak industrijske sinteze diazepama


U industrijskoj sintezi diazepama polazni proizvod je 2-amino-5-hlorbenzofenon, koji se kondenzuje sa hloridnom soli etilestra glicina u prisustvu piridina. U poslednjoj fazi sinteze se vrši *N*1-metilovanje dimetilsulfatom u natrijum-metoksidu.

6.3.3. Derivati diazepama

Sintetisani su i brojni derivati diazepama koji se razlikuju prema supstituentima u položaju N1, C5 i C7. Derivati benzodiazepina sa hidroksilnom grupom u položaju C3 su predstavljeni kao derivati oksazepama. Oksazepam i derivati oksazepama imaju kraće biološko poluvreme eliminacije i terapijski se koriste u lečenju akutnih anksioznih stanja, ili kao hipnotici. Najznačajniji anksiolitici (derivati diazepama), su predstavljeni u tabeli 6.1.

Tabela 6.1. Derivati diazepama

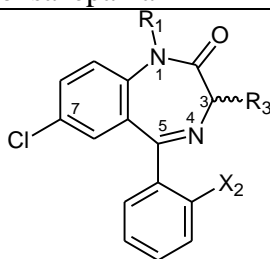


Naziv	R ₁	X ₇	X ₂
<i>Diazepam</i>	-CH ₃	Cl	H
<i>Prazepam</i>	—CH ₂ — 	Cl	H
<i>Nimetazepam</i>	-CH ₃	H	NO ₂
<i>Halazepam</i>	-CH ₂ CF ₃	Cl	H
<i>Pinazepam</i>	-CH ₂ -C≡CH	Cl	H
<i>Flurazepam</i>	—(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	F
<i>Fludiazepam</i>	-CH ₃	Cl	F

Derivati diazepama koji imaju duže alkil grupe spadaju u dugodelujuće, lipofilne anksiolitike. Flurazepam ima izraženiji bazni karakter zbog prisustva *N,N*-dietilaminoetil grupe u položaju N1. Zastupljeni su uglavnom u obliku konformacije A.

Analozi oksazepama su hidrofilniji sa kraćim biološkim poluvremenom eliminacije. Hemijski su nestabilniji i fotosenzitivniji u odnosu na diazepam. Terapijski se koriste uglavnom kao sedativi i hipnotici. Esterifikacijom hidroksilne grupe C3 (npr. prevođenjem u estre kao što su hemisukcinat ili karbamat), dobijaju se neaktivne *prodrug* supstance. U tabeli 6.2. su predstavljeni analozi oksazepama.

Tabela 6.2. Analози oksazepama

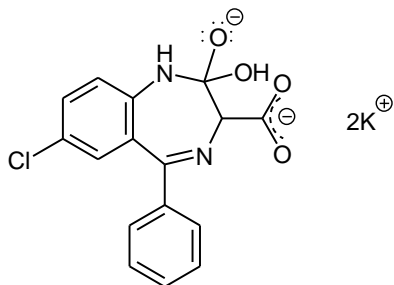


Naziv	R ₁	R ₃	X ₂
<i>Cinolazepam</i>	-CH ₂ CH ₂ CN	-OH	F
<i>Lormetazepam</i>	-CH ₃	-OH	Cl
<i>Temazepam</i>	-CH ₃	-OH	H
<i>Oksazepam</i>	-H	-OH	H
<i>Lorazepam</i>	-H	-OH	Cl
<i>Hlorazepinska kiselina</i>	-H	-COOH	H

Oksazepam je (7-hloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on) je aktivan metabolit diazepama koji ima hiralan centar C3. Biološki je aktivan (-)(*S*)-enantiomer. Oksazepam se daje *per os* u obliku racemske smeše. Sporo se apsorbuje iz digestivnog trakta.

Temazepam je 7-hloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on i nešto je manje hidrofilan u odnosu na oksazepam.

Zbog polarizovanih C2-C3 i C3-N4, vodonik u C3 je aktivan. U prisustvu ugljen-dioksida i katalizatora, uz izdvajanje vode uvodi se karboksilna grupa u položaju C3. Dobijeni anksiolitik je *hlorazepinska kiselina* koja hemijski predstavlja 7-hloro-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-karboksilna kiselina. Sa kalijum-hidroksidom ova kiselina daje dva tipa soli: monokalijumovu i dikalijumovu so (*dikalijum-hlorazepat*). Monokalijumova so je higroskopna, fotosenzitivna i nestabilna. Stabilnija je dikalijumova so. Molekulska formula dikalijum-hlorazepata u obliku gemdiola se može predstaviti na sledeći način:



Dikalijum-klorazepat

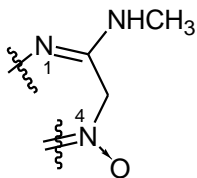
Hlorazepinska kiselina i njeni derivati su nestabilni. Degradiraju se pod uticajem svetlosti, te moraju biti zaštićeni od svetlosti. U biosredini se dekarboksilacijom prevode u **nordazepam**, koji ima duže biološko poluvreme eliminacije. Reakcija dekarboksilacije se odvija i u želucu u kiseloj sredini. U terapiji se koristi kao antikonvulziv i miorelaksans.

Hemijske osobine i degradacione reakcije benzodiazepina

Hemijske osobine i stabilnost benzodiazepina zavisi od prisutnih supstituenata u N1, C2 i C3. U zavisnosti od supstitucije u ovim položajima, benzodiazepini mogu imati neutralne, kisele ili bazne osobine. Hemijske osobine nekih benzodiazepina su predstavljene u tabeli 6.3.

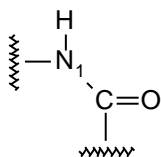
Tabela 6.3. Protofilne i protogene osobine benzodiazepina

Hlordiazepoksid



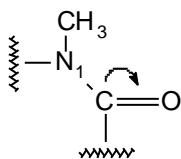
Aromatični amidin sa slabo baznim osobinama (sekundarni amin). Može da se kvantitativno određuje titracijom u nevodenoj sredini.

Nordazepam



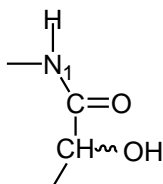
Delimično polarizovana veza N1-C2. Vodonik laktama u N1, ima veoma slabo kisele osobine. Slabo bazne osobine azota N4.

Diazepam



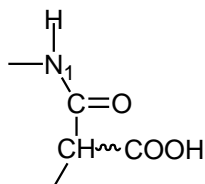
M1-supstituisani laktam. Izostaju slabo kisele osobine laktama. Zbog *+I*-efekta metil grupe, manji je stepen polarizacije veze M1-C2, molekul je manje polaran i ima samo slabo bazne osobine zbog azota N4.

Oksazepam



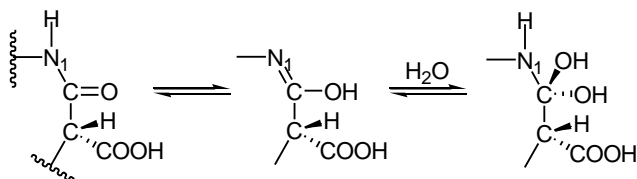
Izvršena je dodatna aktivacija protona M1 zbog toga što su veze M1-C2 i C2-C3 polarizovane. Na stabilnost oksazepama značajno utiče promena pH vrednosti. Generalno, derivati oksazepama su manje stabilni u odnosu na 3-deoksi derivate benzodiazepina.

Hlorazepinska kiselina



Uvođenjem kaboksilne grupe u C3, potencira se kiseli karakter. U rastvorima ili u čvrstom stanju grade *gemdirole*. Hlorazepinska kiselina je nestabilna. U kiseljoj sredini dolazi do dekarboksilacije i hidrolitičke degradacije. Molekul se ponaša kao dvobazna kiselina. Može da gradi kisele i neutralne soli sa zemnolakalnim metalima.

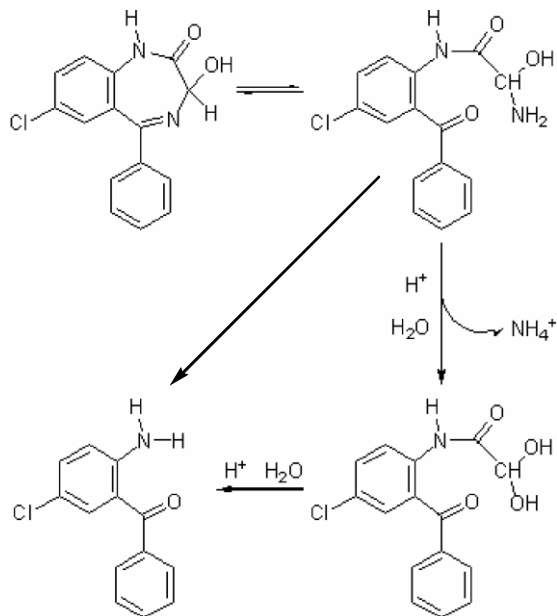
Dodatna aktivacija protona (protondonorne osobine) klorazepinske kiseline i građenje *gem diola* u C2 može se predstaviti na sledeći način:



Slika 6.10. Kisele osobine i gemdiolni oblik hlorazepinke kiseline

Zbog izrazite aktivacije protona, hlorazepinska kiselina se ponaša kao dvobazna kiselina.

Laktamska struktura i elektronegativni supstituenti koji vrše dodatnu polarizaciju veze C2-C3 favorizuju hidrolizu u kojoj u zavisnosti od uslova, nastaju različiti proizvodi degradacije.



Slika 6.11. Hidroliza oksazepama

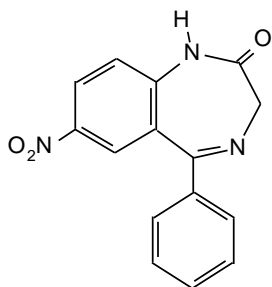
Oksazepam je nestabilniji prema hidrolizi. Hidrolitička degradacija oksazepama na hladno je reverzibilna reakcija. Raznотеža zavisi od pH sredine. Reakcija teče u blažim uslovima u odnosu na nitrazepam i derivate diazepama. Hidroliza oksazepama se odvija bez zagrevanja u slabo kiseloj sredini, a u zavisnosti od mehanizma degradacije, mogući su različiti intermedijeri. Hidrolitički degradacioni proizvod oksazepama je 2-amino-5-hlorbenzofenon koji kao primarni aromatični amin daje reakciju diazotacije, a gradi i *Schiffove* baze sa aromatičnim aldehidima.

Degradacioni proizvod oksazepama i ostalih *N1*-nesupstituisanih benzodiazepina je **2-amino-5-hlorbenzofenon**, koji se obavezno ispituje kao nečistoća koja može biti prisutna u sirovini ili u finalnim farmaceutskim proizvodima. Poreklo ove nečistoće može biti različito. Pored toga što predstavlja hidrolitički degradacioni proizvod, delimično može da predstavlja i zaostali polazni proizvod, koji može da se koristi kao polazna sirovina u sintezi benzodiazepina.

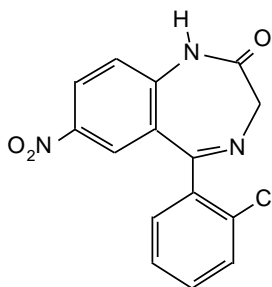
Struktura degradacionih proizvoda benzodiazepina zavisi i od uslova u kojima se vrši degradacija. U jako kiseloj sredini uz duže zagrevanje, dolazi do istovremenog cepanja laktama i dvogube veze N4-C5. Iz *N*-dealkilovanih derivata nastaje derivat *o*-aminobenzofenon koji daje reakciju diazotacije. Derivati *o*-aminobenzofenona se skoro uvek ispituju kao degradacioni proizvodi ili srodne supstance u postupcima ispitivanja nečistoća kod pojedinih benzodiazepina.

Hidrolitička degradacija diazepama, koji je N1-metil supstituisani benzodiazepin, u kiseloj sredini daje sekundarni aromatični amin kao degradacioni proizvod. Sekundarni aromatični amin sa azotastom kiselinom, u uslovima izvođenja reakcije diazotacije, daje samo *N*-nitrozo proizvod, koji ne daje pozitivnu diazo reakciju ili obojenu *Schiffovu* bazu npr. sa benzaldehidom.

Benzodiazepini, 7-nitroderivati, imaju selektivniju farmakološku aktivnost sa srednjom dužinom biološkog poluvremena eliminacije. Na osnovu kristalografskih podataka, utvrđeno je da su 7-nitrobenzodiazepini zastupljeni uglavnom u obliku *konformera B*.



Nitrazepam

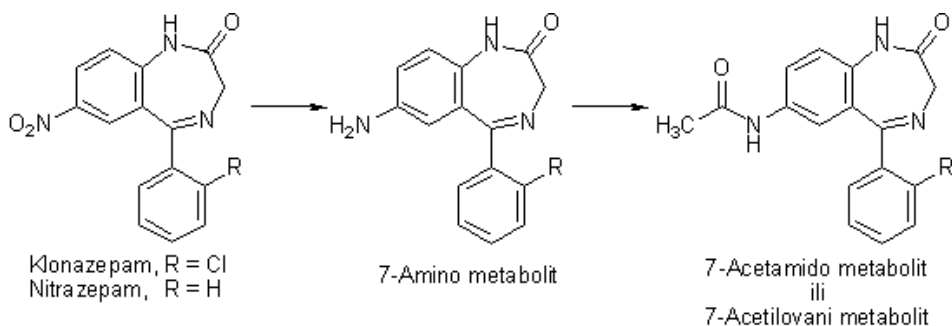


Klonazepam

Nitrazepam je 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on. U terapiji se koristi kao antikonvulziv i hipnotik.

Klonazepam hemijski predstavlja [5-(*o*-hlorofenil)1,3-dihidro-7-nitro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on. Ima lipofilne osobine i koristi se kao antikonvulziv.

U biotransformaciji nitrazepama i klonazepama, osim CH-oksidacije zastupljena je i redukcija aromatične nitro grupe do amino grupe. Reakcije redukcije mogu se predstaviti na sledeći način:



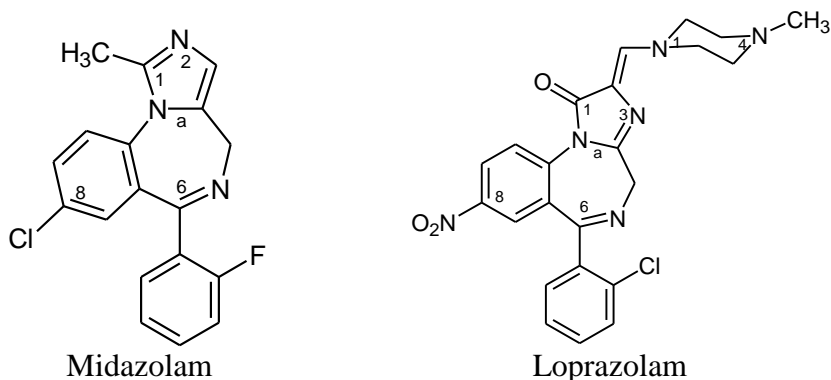
Slika 6.12. Biotransformacija 7-nitrobenzodiazepina

Redukcioni proizvodi (7-amino derivati) su neaktivni. Pod uticajem *acetiltransferaze* se vrši *N*-acetilovanje.

6.4. TRICKLIČNI I TIENOBENZODIAZEPINI

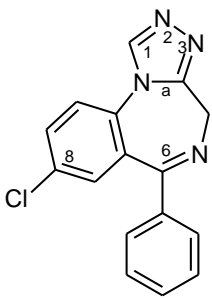
U novije benzodiazepine spadaju derivati benzodiazepina sa kondenzovanim heterociklusima strane [-*a*][1,4]benzodiazepin ili [-*d*][1,4]benzodiazepin koji sadrže i druge heterocikluse, osim 1,3-dihidro-2-benzodiazepina.

Midazolam je 8-hlor-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin sa kratkim dejstvom. Azot u položaju *N*2 može da se protonuje. Koristi se so maleat i hidrohlorid. Metil grupa u položaju C1 se oksidiše do manje aktivnog primarnog alkohola u toku biotransformacije midazolama i drugih *s*-triazinskih benzodiazepina. Ako se daje *per-os*, deluje sedativno, a parenteralna primena je značajna za uvođenje u anesteziju.

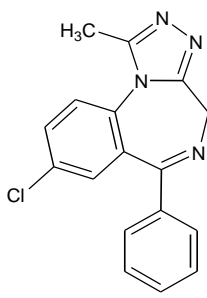


Loprazolam je (Z)-6-(2-hlorfenil)-2,4-dihidro-2-[(4-metil-1-piperazinil)metilen]-8-nitro-1*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1-on. Ima bazne osobine, gradi stabilnu so metansulfonat. U terapiji se koristi kao sedativ i hipnotik.

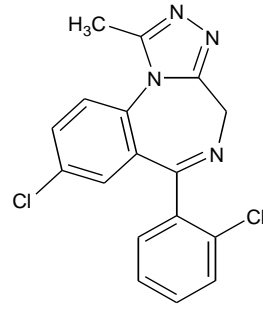
Triazolam je *s*-triazolobenzodiazepin. Ovaj noviji benzodiazepin ima kraće biološko poluvreme eliminacije. Deluje kao hipnotik i sedativ.



Estazolam



Alprazolam

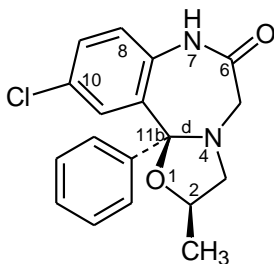


Triazolam

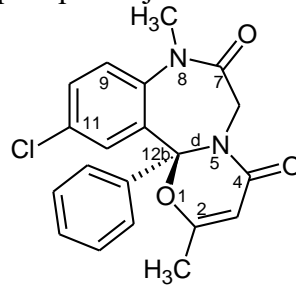
Estazolam je 8-hlor-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin. U biotransformaciji estazolama su zastupljeni neaktivni metabiliti C1 i C4 hidroksi derivati.

Alprazolam je 8-hlor-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin. U čvrstom stanju pokazuje polimorfizam. Oksidacijom metil grupe C1 dobijen je aktivan metabolit koji ima oko jednu polovinu aktivnosti alprazolama. U hroničnom kontaktu sa kožom i epitelom disajnih puteva dovodi do reakcije preosetljivosti i fotosenzibilizacije.

Oksazolam je noviji triciklični benzodiazepin koji ne sadrži dvogubu vezu u pločaju *N*4-C5. Hemijski se označava kao 10-hlor-2,3,7,11*b*-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloksazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on. Ovaj anksiolitik je sličan diazepamu prema dužini dejstva. U toku biotransformacije, metil grupa u položaju C2 se oksidiše.

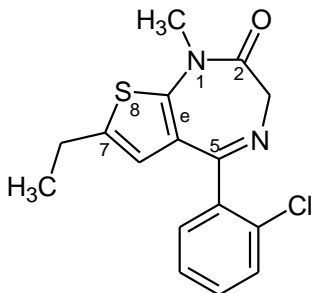


Oksazolam

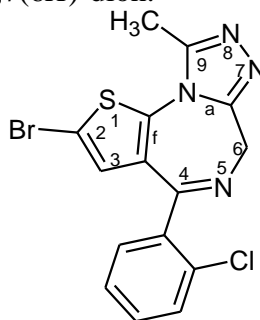


Ketazolam

U ovu grupu tricikličnih benzodiazepina spada i **ketazolam** koji se hemijski označava kao 11-hlor-8,12*b*-dihidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oksazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion.



Klotiazepam



Brotizolam

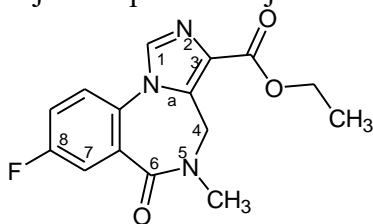
Tienobenzodiazepini sadrže 2-supstituisani tiofen umesto benzenovog prstena. **Klotiazepam** je predstavnik tienobenzodiazepina. Hemijski se označava kao 5-(2-hlorfenil)-7-etil-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-tieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on.

Brotizolam je benzodiazepin koji sadrži kondenzovani tieno *s*-triazolobenzodiazepin. Hemijski se označava kao 2-brom-4-(2-hlorfenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin. Ima kratko biološko poluvreme eliminacije, terapijski se koristi kao sedativ i hipnotik.

6.5. KOMPETITIVNI ANTAGONISTI BEZODIAZEPINA

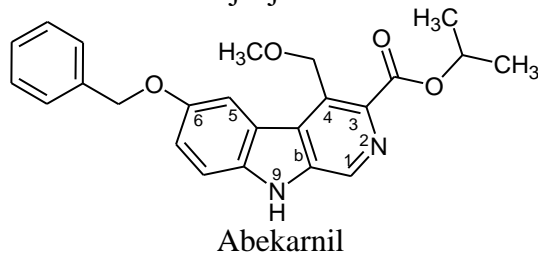
Pored agonista benzodiazepinskih receptora sintetisani su i kompetitivni antagonisti i parcijalni agonisti benzodiazepina (Videti sliku 2.)

Flumazenil je antagonist benzodiazepina koji ima terapijski značaj u anestezilogiji i u slučajevima predoziranja benzodiazepina.



Flumazenil

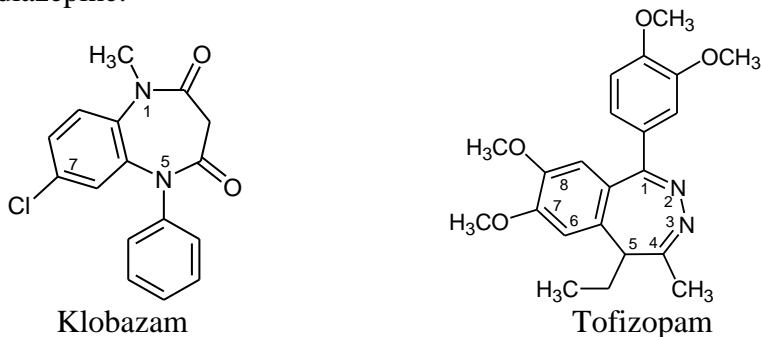
Flumazenil je 5-supstituisani derivat imidazobenzodiazepina. Hemijski se označava kao 8-fluor-5,6-dihidro-5-metil-6-okso-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin-3-karboksilne kiseline etilestar. Za razliku od agonista, umesto fenil radikala u C5 benzodiazepina, flumazenil sadrži karbonil u ovom položaju i predstavlja supstituisani laktam. Obeleženi flumazenil ¹¹C se koristi kao dijagnostičko sredstvo u pozitronskoj emisionoj tomografiji pri obeležavanju receptora i dijagnozi nekih neuroloških oboljenja.



Abekarnil je derivat β-karbolina. Pripada grupi parcijalnih agonista benzodiazepinskih receptora. Hemijski se označava kao 4-(metoksimetil)-6-(benziloksi)-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-karboksilne kiseline 1-metiletil estar. Kao parcijalni agonista, ima antikonvulzivno i anksiolitičko dejstvo. Koristi se u terapiji alkoholizma.

6.6. ANKSOLIČICI RAZLIČITE STRUKTURE

Položajni izomeri 1,4-benzodiazepina, derivati 2,3-benzodiazepina i 1,5-benzodiazepina su sintetisani znatno kasnije u odnosu na klasične benzodiazepine.

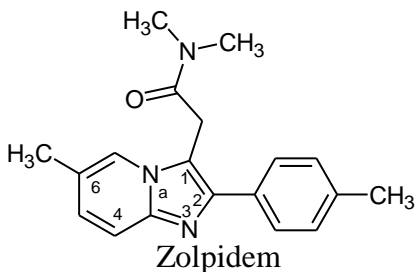
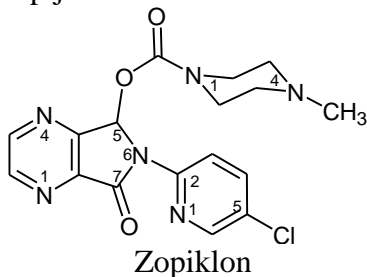


Klobazam je 7-hlor-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion. On je anksiolitik i antiepileptik. U reakcijama

biotransformacije je zastupljena reakcija *N*-dealkilovanja koja daje aktivan metabolit. Pripada grupi dugodelujućih anksiolitika. Hlor u položaju C7 može biti zamenjen trifluorometil grupom .

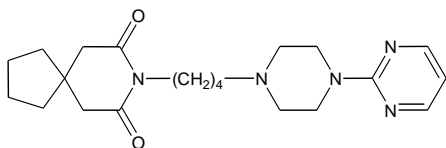
Tofizopam je 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-etil-7,8-dimetoksi-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepin i poseduje strukturnu sličnost sa papaverinom. Slično papaverinu, ima miorelaksantno dejstvo.

Derivati imidazopiridina i pirolpirazina deluju kao agonsti *BzR-a*. U terapiji se koriste kao anksiolitici i hipnotici.

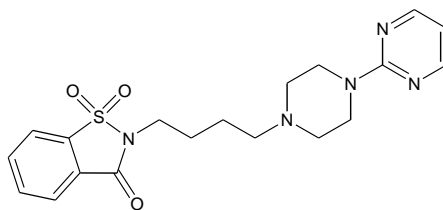


Zopiklon je estar, koji se može hemijski označiti kao 6-(5-hlorpirid-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)karboniloksi-7-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]pirazin. U terapiji je uveden kao prvi nebenzodiazepinski hipnotik i sedativ. Njegov farmakološki profil je sličan hlordiazepoksidu.

Zolpidem se hemijski označava kao *N,N*,6-trimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-1-acetamid. Kristališe sa L(+)-vinskom kiselinom kao hemitartrat, koji je relativno dobro rastvara u vodi i može se koristiti za pripremanje parenteralnih rastvora. Deluje selektivno na *BzR*-receptore, kao nebenzodiazepinski analog. Ispoljava hipnotičko i sedativno dejstvo. Koristi se u anesteziji za uvođenje u opštu anesteziju u kombinaciji sa opštim anestheticima.



Buspiron



Ipsapiron

Buspiron i **ipsapiron** su netipični anksiolitici, koji su derivati arilpiperazina. Pripadaju grupi *atipičnih* nebenzodiazepinskih anksiolitika, koji se vezuju kao agonisti za serotoninske 5-HT₁-receptore. U terapiji se koriste kao hidrohloridi.