

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА
КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

IV курс VII семестр
Занятие 8

Волгоград, 2023

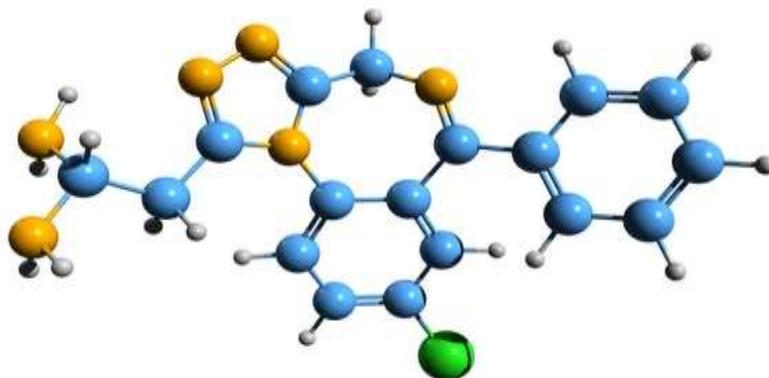
ДИСЦИПЛИНА
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VII семестр

Занятие 8

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА
КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика препаратов. Влияние заместителей на направленность их фармакологического действия.
2. Общие методы получения производных бензодиазепинов. Хлордиазепроксид, диазепам, оксазепам, нитразепам, феназепам.
3. Фармацевтический анализ препаратов бензодиазепинового ряда. Применение.



Эта группа лекарств стала заменой барбитуратов. После 1980-х годов у лекарств нашли много побочных действий, среди которых **поражение мозга**. Поэтому любые препараты этого ряда продаются только по рецепту, в ограниченном количестве.

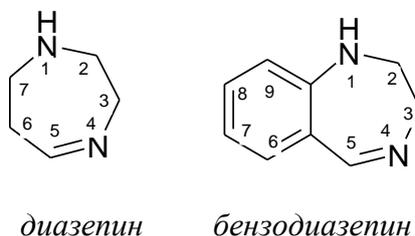
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Бензодиазепины – класс психоактивных веществ со снотворным, седативным, анксиолитическим (уменьшение тревожности), и противосудорожным эффектами. Большинство их являются транквилизаторами, некоторые используются как снотворные средства. В большей или меньшей степени бензодиазепинам свойственно противосудорожное действие, некоторые из них используют исключительно для борьбы с эпилепсией. Бензодиазепины входят в широкую группу депрессантов центральной нервной системы. Их применяют для лечения и снятия симптомов психических беспокойств, бессонницы, возбуждения, эпилептических припадков, мышечных спазмов, а также синдрома физической отмены (алкоголя, наркотиков). Известна эффективность бензодиазепинов для лечения панических атак, вызванных приёмом наркотиков-галлюциногенов.

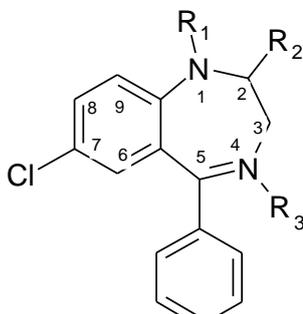
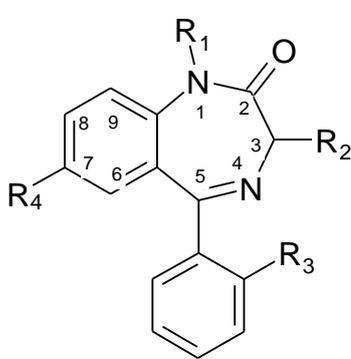
Первый бензодиазепин, хлордиазепоксид, был синтезирован в 1955 году Лео Стернбахом во время работы по разработке транквилизаторов. Фармакологические свойства первоначально полученных соединений были неутешительными и Стернбах прекратил проект. Два года спустя, в апреле 1957 года сотрудник Эрл Ридер во время генеральной уборки в лаборатории заметил «красивое кристаллическое» соединение, оставшееся после закрытого проекта. Это соединение, позже получившее название хлордиазепоксид, не было испытано в 1955 году так как Стернбах сосредоточился в других работах. Но затем, при испытаниях на животных, у этого вещества обнаружили очень сильные седативный, противосудорожный и миорелаксирующий эффекты. Эти данные привели к его быстрому внедрению в клиническую практику во всём мире в 1960 году под торговой маркой «Либриум». В 1959 году был синтезирован диазепам, который стал продаваться под торговой маркой «Валиум» в 1963 году. Внедрение бензодиазепинов привело к уменьшению назначений барбитуратов и в 1970-х годах они в значительной степени заменили старые препараты для седативного и снотворного применения. Новая группа препаратов первоначально была встречена с оптимизмом медиками, но постепенно стали возникать проблемы, в частности, риск зависимости обнаружился в 1980-х годах. Бензодиазепины имеют уникальную историю в том, что из-за них был подан крупнейший в истории групповой иск против производителей лекарственных препаратов в Великобритании, с участием 14000 пациентов и 1800 юридических фирм, которые утверждали, что производители знали о способности вызывать зависимость, но намеренно удерживали эту информацию от врачей. В то же время, 117 врачей общей практики и 50 органов здравоохранения получили иски от пациентов на возмещение

ущерба за вредные последствия зависимости и отмены препаратов. Это привело к тому, что врачи стали требовать юридически оформленное согласие своих пациентов и адекватно предупреждали их о рисках зависимости и отмены до начала лечения бензодиазепинами. Вина производителей лекарственных средств не была доказана.

Бензодиазепам – гетероциклическая система, включающая ядро бензола и семичленный гстероцикл - 1,4-дiazепин, содержащий два атома азота (в положениях 1 и 4):



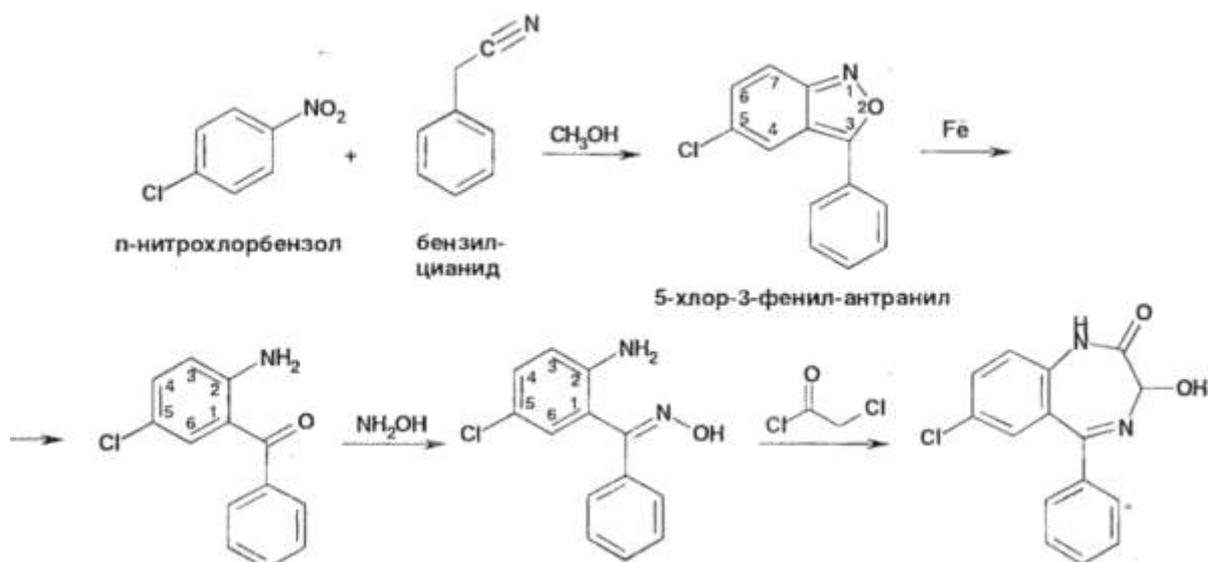
Рассматриваемые производные бензодиазепины могут быть представлены химическими структурами, имеющими общие формулы:

	✓ Хлордiazепоксид (хлозепид)	$R_1 - H$ $R_2 - NH-CH_3$ $R_3 - \rightarrow O$
	✓ Медазепам (мезапам)	$R_1 - CH_3$ $R_2 - H$ $R_3 - -$
	✓ Оксазепам (нозепам)	$R_1 - H$ $R_2 - OH$ $R_3 - H$ $R_4 - Cl$
	✓ Феназепам	$R_1 - H$ $R_2 - H$ $R_3 - Cl$ $R_4 - Br$
	✓ Нитразепам	$R_1 - H$ $R_2 - H$ $R_3 - H$ $R_4 - NO_2$
	✓ Diazепам (Сибазон)	$R_1 - CH_3$ $R_2 - H$ $R_3 - H$ $R_4 - Cl$

<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with an oxygen atom at the 2-position. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 5-position, a phenyl group at the 7-position, and a methylamino group (-NH-CH₃) at the 3-position.</p>	<p>Хлордiazепоксид (хлорзепид)</p> <p><i>Белый или светло- желтый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, этаноле, и в хлороформе.</i></p>
<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with a methyl group (-H₃C) on the nitrogen at the 2-position. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 5-position and a phenyl group at the 7-position.</p>	<p>Медазепам (мезапам)</p> <p><i>Белый с зеленовато-желтым оттенком мелкокристаллический порошок; практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе.</i></p>
<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with a carbonyl group (=O) and a hydroxyl group (-OH) on the nitrogen at the 2-position. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 5-position and a phenyl group at the 7-position.</p>	<p>Оксазепам (нозепам)</p> <p><i>Белый или со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле и в хлороформе.</i></p>
<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with a carbonyl group (=O) on the nitrogen at the 2-position. It is substituted with a 4-bromophenyl group at the 5-position, a 2-chlorophenyl group at the 7-position, and a chlorine atom (-Cl) on the phenyl ring at the 7-position.</p>	<p>Феназепам</p> <p><i>Белый кристаллический порошок без запаха. T_{плав} 225-230 °С. Мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде и в эфире, умеренно растворим в хлороформе.</i></p>
<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with a carbonyl group (=O) on the nitrogen at the 2-position. It is substituted with a 4-nitrophenyl group at the 5-position and a phenyl group at the 7-position.</p>	<p>Нитразепам</p> <p><i>Светло-желтый или с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. T_{плав} 226-230 °С. Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, этаноле, и в хлороформе.</i></p>
<p>The structure shows a seven-membered diazepine ring with a carbonyl group (=O) on the nitrogen at the 2-position and a methyl group (-H₃C) on the nitrogen at the 3-position. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 5-position and a phenyl group at the 7-position.</p>	<p>Диазепам (Сибазон)</p> <p><i>Белый или со светловато-желтым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, этаноле, легко растворим в хлороформе.</i></p>

Синтез ОКСАЗЕПАМА

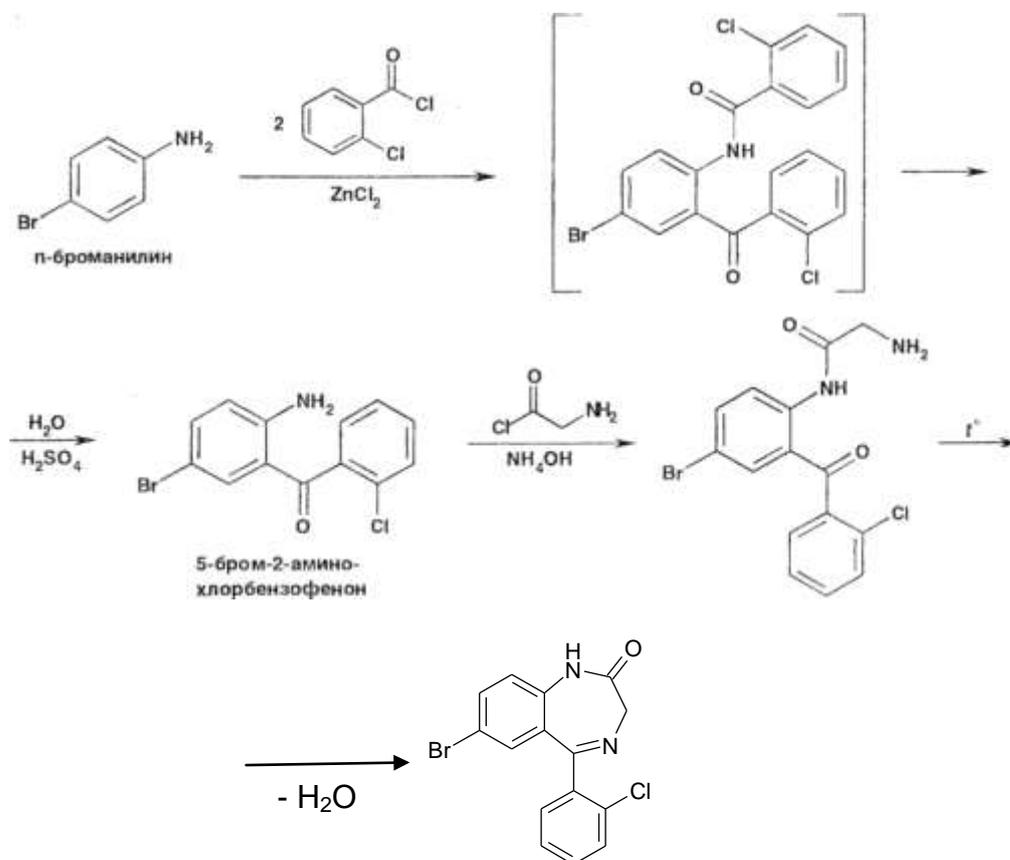
В Новокузнецком НИХФИ осуществлен синтез оксазепам (нозепам). Исходным для синтеза оксазепам является *p*-нитрохлорбензол, который при взаимодействии с бензилцианидом в среде метанола образует 5-хлор-3-фенилантранил. После его восстановления полученный 2-амино-5-хлор-бензофенон конденсируют с гидроксиламином с образованием оксима, который взаимодействует с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты образует оксазепам:



Синтез ФЕНОЗЕПАМА

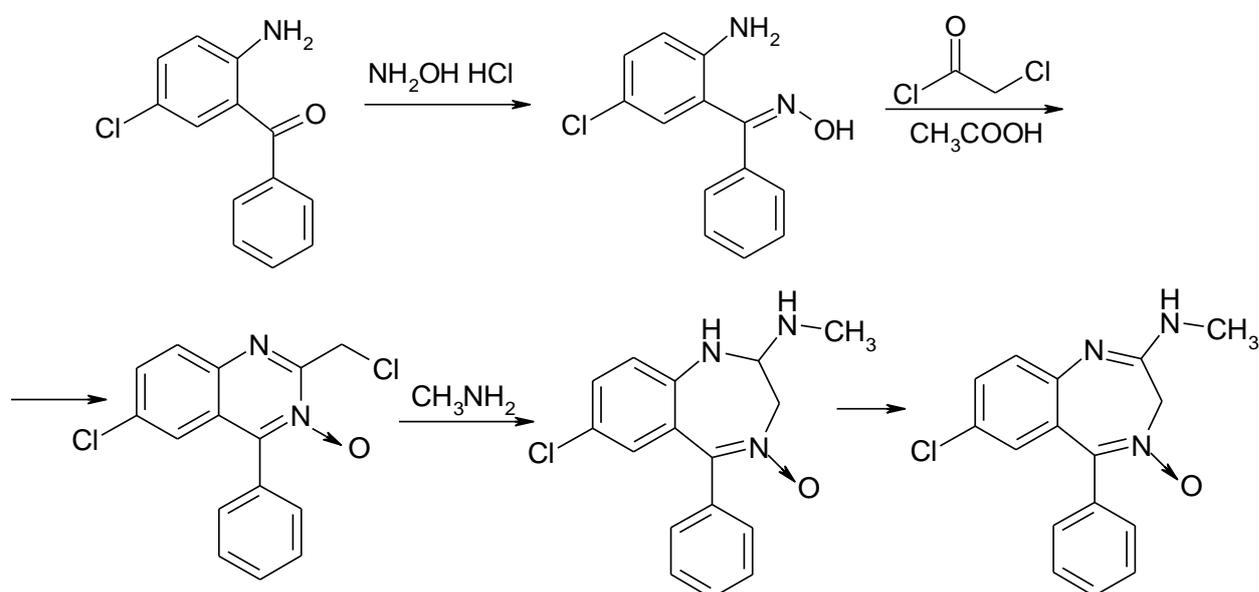
2 -амино-5-хлор-бензофеноноксазепам

В Институте физической и органической химии Украины получено оригинальное лекарственное вещество феназепам. Синтез феназепам основан на реакции *C*-ацилирования *p*-броманилина бензоилхлоридом и *N*-ацилирования хлорангидридом аминоксусной кислоты. Завершающей стадией синтеза является внутримолекулярная термическая циклоконденсация диарилкетона:



Синтез ХЛОРДИАЗЕПОКСИДА (хлозепид)

Синтез хлордiazепоксида несколько отличается от других производных бензодиазепина. Используя те же исходные продукты, его осуществляют, последовательно получая вначале производное хиазолина, а затем из него хлордiazепоксид:



Производные бензодиазепина практически нерастворимы в воде, мало или умеренно растворимы в этаноле. Медазепам легко растворим в этаноле. Они различаются по растворимости в других органических растворителях — легко (диазепам), мало (оксазепам) или умеренно (нитразепам, феназепам) растворимы в хлороформе, практически нерастворимы (феназепам) или очень мало растворимы в эфире. Диазепам умеренно растворим в эфире, оксазепам растворим в диметилформаменте.

Производные бензодиазепина являются амфотерными соединениями. Слабые основные свойства они проявляют за счет гетероатома азота в положении 4, а слабые кислотные — за счет лактамной связи в положениях 1-2. При нагревании в растворах минеральных кислот гидролизуются.

Для испытаний на подлинность и количественного определения используют электронные спектры поглощения. Производные бензодиазепина имеют, как правило, три полосы поглощения. Две из них (при 200-215 нм и 220-260 нм) соответствуют возбуждению ароматических хромофоров, а третья (280-360 нм) относится к азометиновой связи ($>C=N-$), сопряженной с бензольным ядром.

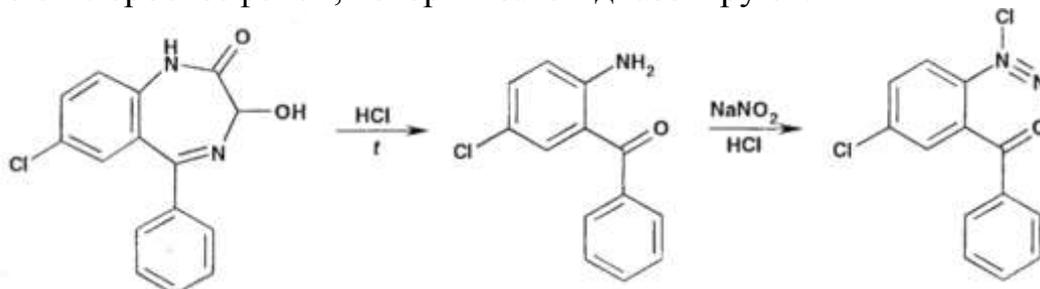
Подлинность хлордiazепоксид, оксазепам и нитразепам можно подтвердить методом ИК-спектроскопии по совпадению полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Другие испытания на подлинность производных бензодиазепина основаны на использовании химических реакций гидролиза, обнаружения третичного азота, деструкции молекул, обнаружения галогенов.

Подлинность

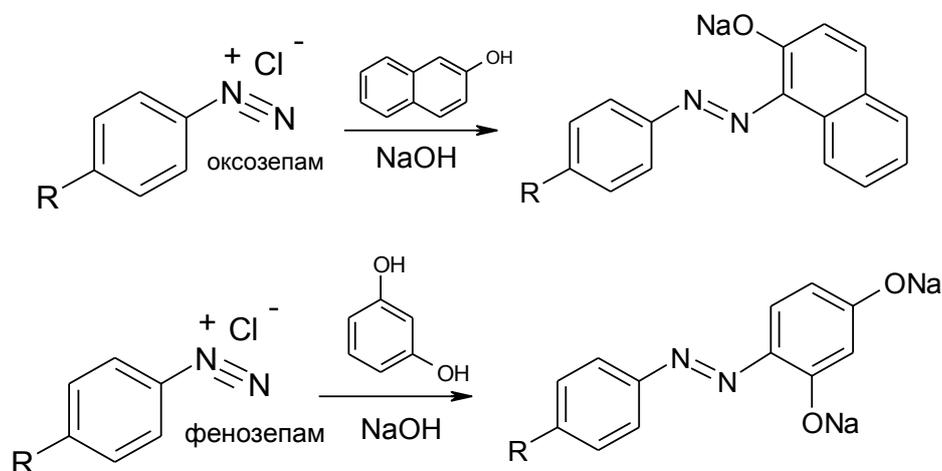
1. Реакции диазотирования и азосочетания

Общей на производные бензодиазепина, в т. ч. хлордiazепоксид, является реакция диазотирования и азосочетания первичной ароматической аминогруппы, образующейся после предварительного гидролиза при кипячении в растворе хлороводородной кислоты. При этом в результате кислотного гидролиза, например оксазепам, образуется 2-амино-5-хлорбензофенон, который затем диазотируют:



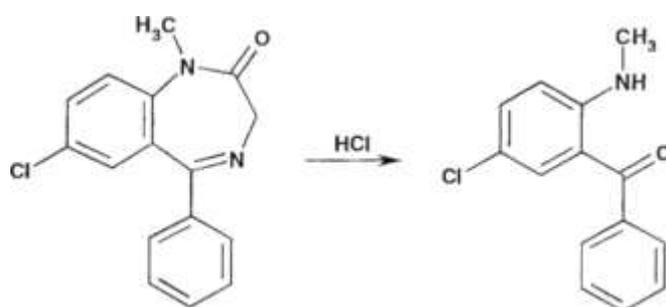
Реакция диазотирования лежит в основе нитритометрического определения производных бензодиазепаина.

В качестве азосоставляющих при получении азокрасителей используют β -нафтол (оксазепам), резорцин (феназепам), N-(1-нафтил)-этилендиамин дигидрохлорид, N-фенил-1-нафтиламин (оксазепам, феназепам). При использовании β -нафтола реакция идет по схеме:

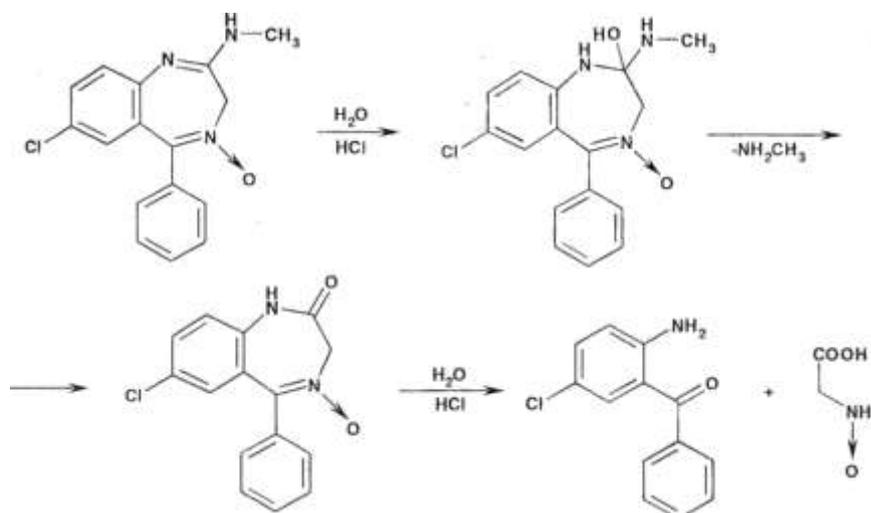


Реакцию диазотирования и азосочетания после гидролиза дают только производные бензодиазепаина, не содержащие заместителей в положении 1 (оксазепам, нитразепам, феназепам). Имеющие заместитель в этом положении (диазепам) после гидролиза превращаются в окрашенные производные бензофенона.

Диазепам образует 2-метиламино-5-хлорбензо-фенон, имеющий желтую окраску:



Гидролиз хлордiazепоксида при нагревании до кипения в хлороводородной кислоте протекает несколько иначе. Вначале происходит присоединение молекулы воды по двойной связи 1-2, затем отщепляется метиламин и образуется амидная связь. Последняя гидролизуется с выделением 2-амино-5-хлорбензофенона:



После охлаждения раствора выполняют реакцию diaзотирования и азосочетания. При использовании в качестве реактива дигидрохлорида α -нафтил-этилендиамина возникает интенсивное красно-фиолетовое окрашивание (максимум поглощения при 514 нм).

2. Пиролиз производных бензодиазепина

Идентифицировать производные бензодиазепина можно с помощью реакции пиролиза. При нагревании около 0,01 г лекарственного вещества в сухой пробирке над пламенем горелки образуются окрашенные в *зеленый цвет плавы*, сохраняющие окраску после добавления этанола вне зависимости от pH среды.

Исключение представляет феназепам, образующий плав *фиолетового или красно-фиолетового цвета*, который меняется в зависимости от pH среды. После добавления этанола и раствора гидроксида натрия плав приобретает сине-фиолетовую окраску, а при добавлении разведенной серной кислоты – сине-зеленую, переходящую в желтую. Это позволяет отличать феназепам от других производных бензодиазепина.

3. Сплавление со щелочами

Воздействие щелочами в жестких условиях (сплавление с гидроксидом натрия) приводит к деструкции молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака или метиламина (дiazепам), обнаруживаемых с помощью лакмусовой бумаги. Оксазепам в этих условиях образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

4. Проба Бейльштейна

Органически связанные атомы хлора (оксазепам, diaзепам) и брома (феназепам) обнаруживают с помощью пробы Бейльштейна. Сущность

этой пробы заключается в том, что крупинка вещества, внесенная на медной проволоке в бесцветное пламя горелки, окрашивает его в зеленый цвет. Окраска обусловлена образованием летучих галогенидов меди.

5. Минерализация галогенов

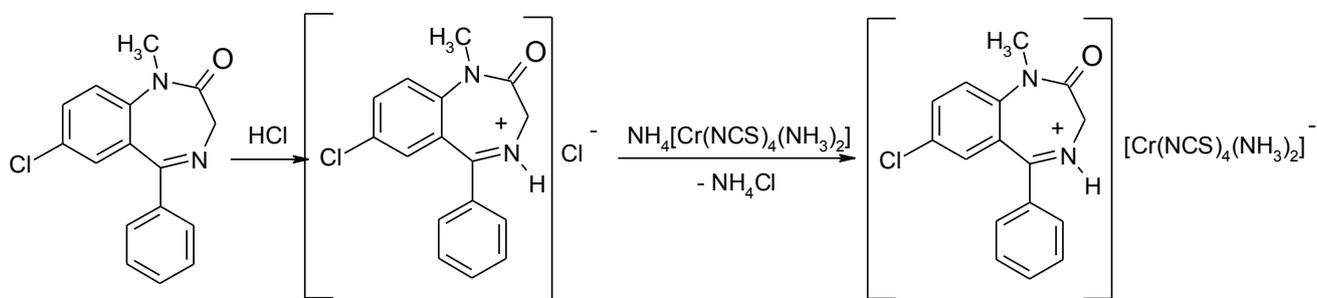
Атомы галогенов можно обнаруживать также путем сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Затем подкисляют полученный раствор серной кислотой и выполняют реакцию на хлориды или бромиды (реакции писать).

6. Образование флуоресцирующих продуктов

Идентифицировать производные бензодиазепина можно по образованию окрашенных флуоресцирующих продуктов в результате воздействия хлорной, серной и другими кислотами. Так, феназепам можно обнаружить по зеленовато-желтой окраске и флуоресценции в УФ-свете (при длине волны 254 нм) его раствора в смеси хлороформа, этанола и 2-х капель раствора хлорной кислоты.

7. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

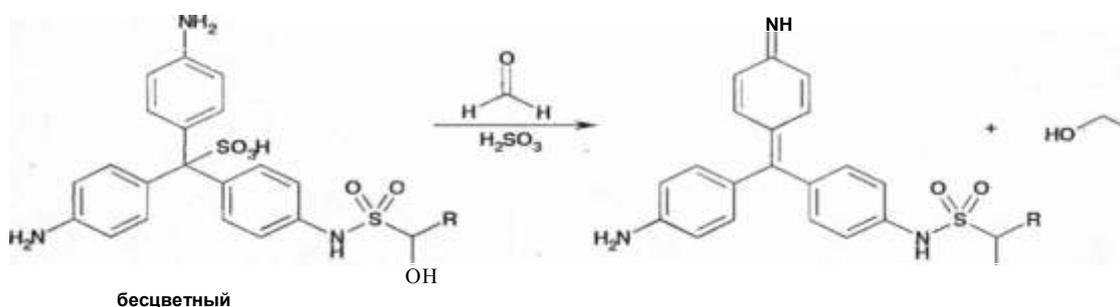
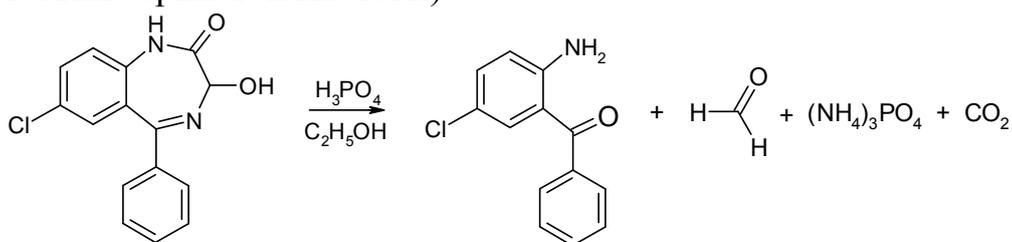
Ввиду наличия в молекулах третичных атомов азота производные бензодиазепина дают положительные реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами (Драгендорфа, Бушарда, пикриновой кислотой), а также с солью Рейнеке – $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2]$. Так, например, из раствора диазепема в разведенной хлороводородной кислоте при добавлении рейнеката аммония выпадает розовый осадок, растворимый в ацетоне.



8. Обнаружение продуктов кислотного распада оксазепема

Для идентификации оксазепема выполняют реакцию на амидокарбинольную часть молекулы. После нагревания спиртового раствора оксазепема с концентрированной фосфорной кислотой и добавления фуксинсернистой кислоты появляется фиолетовое окрашивание. Реакция основана на гидролизе амидокарбинольной группы

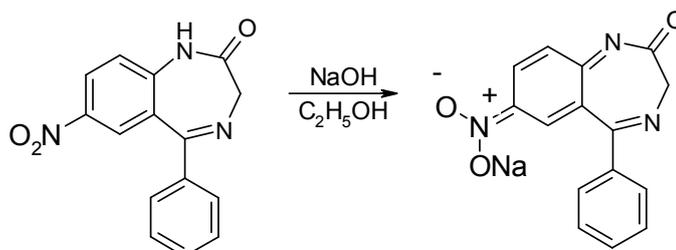
с образованием формальдегида, который связывается фуксинсернистой кислотой, восстанавливая при этом хиноидную структуру красителя (в присутствии сернистой кислоты):



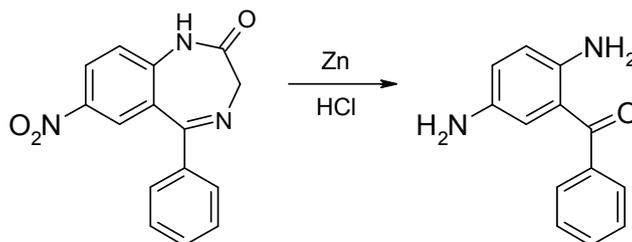
SO₃

9. Обнаружение нитрозепама

- Нитрогруппу в нитразепаме можно обнаружить по реакции его спиртового раствора с раствором гидроксида натрия. Появляется желтое окрашивание, вызванное образованием ацисоли:



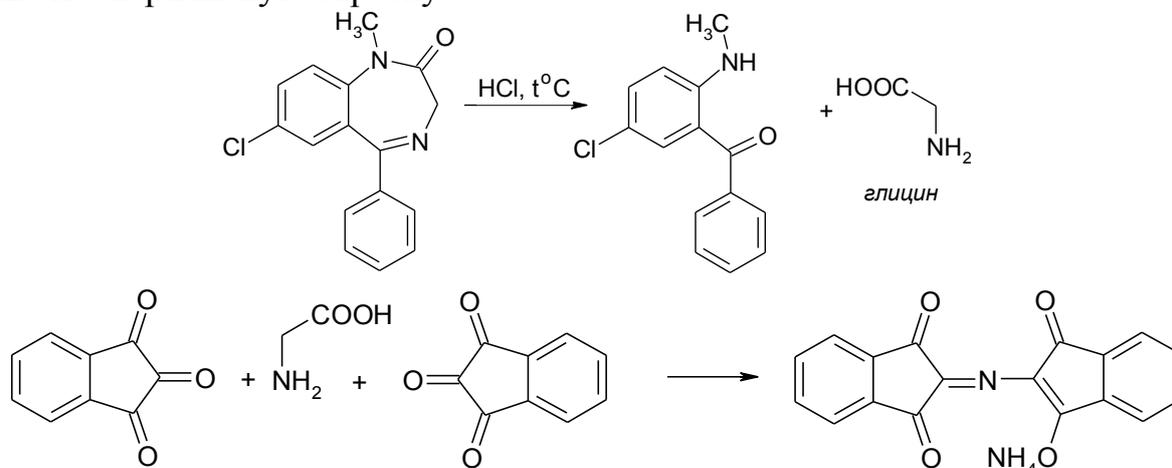
- Нитразепам можно также гидрировать цинковой пылью в присутствии хлороводородной кислоты. Происходит гидролиз и гидрирование ароматической нитрогруппы до аминогруппы с образованием 2,5-диаминобензофенона:



Обе аминогруппы с diazo-реактивом образуют бис-азосоединение (темно-красное окрашивание) (реакцию писать).

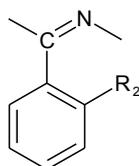
10. Реакция с нингидрином

Подлинность диазепама можно установить по цветной реакции с нингидрином. При кипячении смеси этого реактива с диазепамом и этанолом появляется светло-синее окрашивание, переходящее в красное или оранжево-красное после добавления раствора сульфата меди. Хлордиазепоксид в этих условиях дает коричневую, а нитразепам — желто-коричневую окраску.



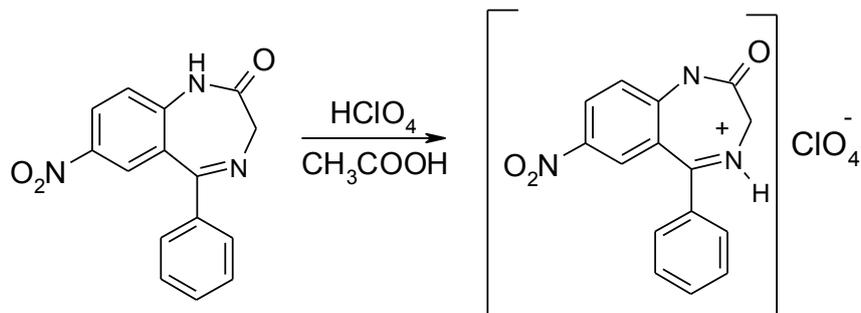
Количественное определение

Титрование производных бензодиазепина ацидиметрическим методом в водных или спиртовых растворах невозможно, так как основность атома азота в положении 4 сильно понижена за счет сопряжения с ароматическим ядром:



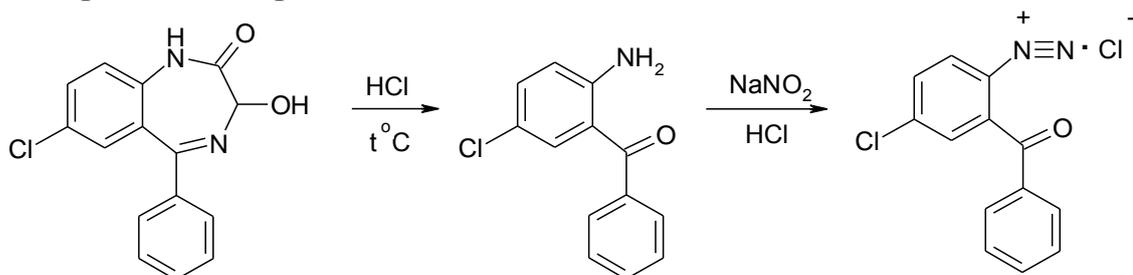
1. Неводное титрование

Количественное определение производных бензодиазепина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителей муравьиную кислоту (феназепам и оксазепам) в сочетании с уксусным ангидридом. Нитразепам и диазепам растворяют в уксусном ангидриде, а хлордиазепоксид — в ледяной уксусной кислоте. Титрантом во всех случаях служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Эквивалентную точку устанавливают с помощью индикатора кристаллического фиолетового или потенциометрическим методом.

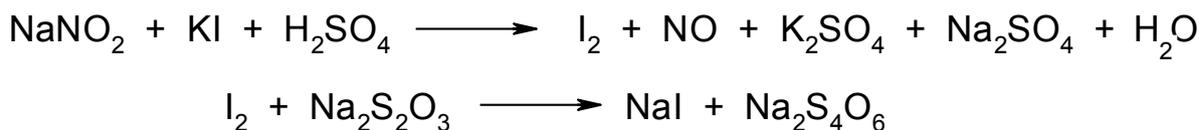


2. Нитритометрическое титрование

Реакция диазотирования лежит в основе нитритометрического определения производных бензодиазепина:

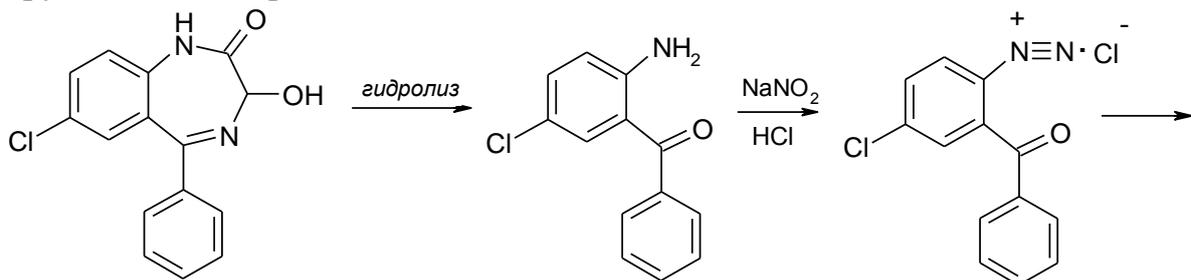


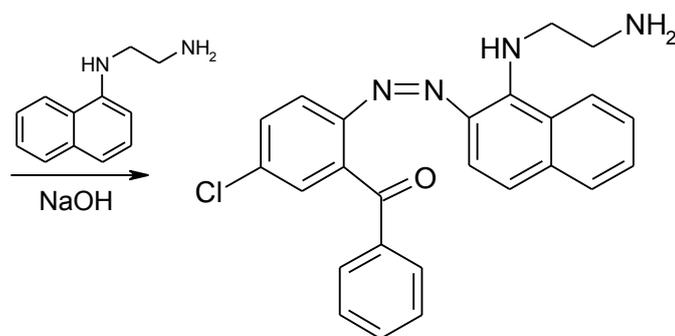
Рабочий раствор – натрия нитрит. При прямом титровании точку эквивалентности определяют потенциометрически; при обратном – йодометрически (индикатор – крахмал):



3. Фотоколориметрический метод

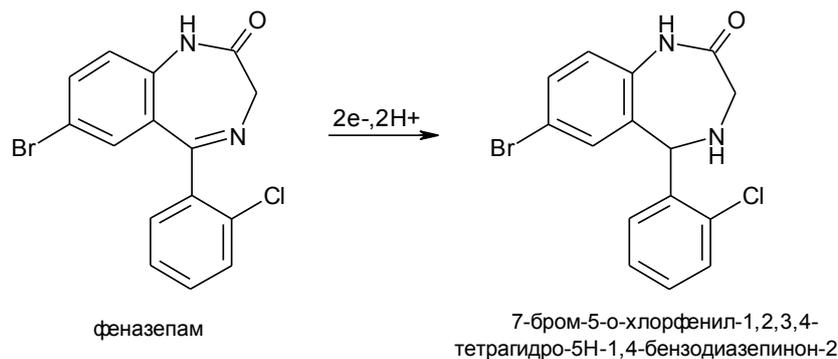
Количественное содержание производных бензодиазепина в лекарственных формах можно определить спектрофотометрическим методом по собственному поглощению растворов в указанных максимумах поглощения (медазепам, феназепам, оксазепам и др.), а также фотоколориметрическим методом с использованием реакции азосочетания (после предварительного гидролиза и диазотирования) или других цветных реакций.





4. Полярографическое определение

Для аналитических целей может быть использована способность феназепама восстанавливаться:



Этот процесс лежит в основе полярографического анализа феназепама.

Фармакопея США для количественного определения хлордiazепоксида рекомендует метод ВЭЖХ со стандартным образцом в подвижной фазе, включающей метанол и воду (60:40).

Применение

Производные бензодиазепина применяют в качестве транквилизаторов в виде таблеток, содержащих по 0,005–0,010 г. Феназепам более активен, поэтому его назначают в меньших дозах — по 0,0005–0,0025 г. Медазепам используют как «дневной» транквилизатор.

Хранят лекарственные вещества по списку Б, в сухом, защищенном от света месте. Они постепенно гидролизуются до аминобензофенона.