

## BENZODİAZEPİN TÜREVLERİ : BÖLÜM 1.

### Benzodiaazepin tanımı ve 1,4 Benzodiaazepinler

Fatma İnci ŞENGÜN  
(İstanbul Üniversitesi, Eczacılık  
Fak. Analitik Kimya Kürsüsü)

Trankilizan etki gösteren ilaç maddeleri kimyasal olarak çeşitli gruplarda toplanmışlardır. Şimdiye kadar tanınanlardan bazıları:

- Karbamidasid — türevleri (Meprobammat),
- Difenilmetan - türevleri (Hidroksizin),
- Dibenzo - bisiklo - ohtadienler (Benzoktamin),
- Baldrian türlerinden izole edilen ve topluca Valepotriat'lar diye adlandırılanlar,
- 1,4—Benbodiaazepin türevleridir.

Bu 5 gruptan 1,4— Benzodiaazepin türevleri en çok kullanılan ve üzerinde çalışılan gruptur. 1,4—Benzodiaazepinlerin bulunuşu bir rastlantı sonunda olmuştur. 1960'da Steinbach primer ve sekonder aminler ile 6-Kloro-2-klormetil-4-fenilkinazolin-3-oksitten yeni bazı türevler elde etmek isterken büyük bir teorik verimle başka spektroskopik özellikleri olan bir madde elde etmiştir 1). Çok çeşitli kimyasal reaksiyonlarla elde edilen maddenin bir halka genişleme ürünü ve yapısının 7 - Kloro - 2 - metilamino - 5 - fenil - 3H - 1,4 - benzodiaazepin - 4 - oksit (Klordiazepoksit) olduğu saptanmıştır.

Yapılan farmakodinamik ve toksikolojik tayinlerle yeni molekülün (Librium ) tipik

bir trankilizan özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Hiç bir hipnotik ve antipsikotik etki göstermeden yatıştırıcı olarak etki etmekte, düşünme ve hareket merkezlerine de hiç tesiri olmamaktadır. Klordiazepoksidin biotransformasyonu araştırıldığında; molekülün organizmada çabucak laktam strüktürüne dönüştüğü ve bu yapının ilginç farmakolojik etkileri olduğu saptanmış ve sikloamidin yapısının esas etkiyi gösteren grup olmadığı ortaya konmuştur. Bu buluşun ürünü olarak 1962 senesinde laktam yapısını taşıyan Diazepamın sentezi yapılmıştır 2) (Valium ).

Diazepam ve Klordiazepoksit arasındaki farmakolojik farkları cetvel 1 göstermektedir 3).

Diazepamın insandaki etkisi klordiazepoksidin etkisine eşittir ve ansiyolitik etkileri aynı derecede tesirlidir. Trankilizan olarak diazepam faktörü 8 defa olarak fazla etkilidir ve yüzde dozda (20-30 mg) hipnotik etki gösterir 4, 5).

Diazepamın tedavideki büyük başarısından sonra pek çok ilaç firması ve bilhassa Hoffmann La Roche/Grenzach-Whylen firması tarafından birçok 1,4-Benzodiaazepinin sentezi yapılmış ve farmakolojik etkileri incelendikten sonra ilaç olarak kullanılmışlardır 6, 7).

**Cetvel 1 — Klordiazepoksid ve diazepamın farmakolojik özellikleri:**

Uygulanan Farmakolojik Testler	MED mg/kg)	Diazepam	Oksazepam
Adele gevşetici (Kedi p.o.)		0,2	1
Pentetrazol karşısında durdurucu etkisi (Fare p.o.)	ED	2	0,7
Anti fighting effect (Fare p.o.)	ED	10	40
Hot plate test (Fare p.o.)	ED	3	200
Elektro şok (Fare p.o.)	ED	22	28
LD (Fare p.o.)		970	4000

Trankilizan ilaçların bu grubunun geliştirilmesinde uygulanan işlemler şöyle sıralanabilir:

— 5-Fenil halkasında yapılan süstitüsyonlar,

— 7-Süstitüsyonun değiştirilmesi.

ED = Etken doz 50 (Dosis effectiva 59), mg/kg

LD = Öldürücü doz '5 (Dosis letalis 50), mg/kg

- 1— ve 2—Atomlarının strüktürel yapılarının değiştirilmeleri,
- 3—Pozisyonunda yapılan substitüsyon
- 5—Fenil halkası yerine başka halkaların veya grupların getirilmesidir.

Klasik Laktam (I. grup) yapısında ve 3—Hidroksilaktam (II. grup) yapısında olanlar arasındaki en büyük fark 3—Hidroksilaktam türevlerinin toksisitelerin çok az olmasıdır. Örneğin Oksazepamın LD 'i Diazepamunkinden 4 defa fazladır. Cetvel 2 Diazepam ve Oksazepamın farmakolojik etkilerinin mukayesesini göstermektedir.

**Cetvel 2 — Diazepam ve Oksazepamın farmakolojik özellikleri 3)**

Uygulanan Farmakolojik Testler	MED ) (mg/Kg.) Klordiazepoksit	Diazepam
Adele gevşetici (Kedi p.o.)	2	0,2
Pentetrazol karşısında dondurucu etkisi (Fare p.o.)	8	2
Taming effekt (maymun p.o.)	1	1
Anksioliz	10	10

Oksazepamın maymunlardaki adale gevşetici ve sakinleştirici etkileri Diazepamın etkisinin % 50'si kadarken Oksazepamın anti-konvulsan etkisinin 4 defa fazla olduğu görülmüştür.

Son senelerde geliştirilen bazı 1,4—Benzodiazepin türevleri, örneğin Nitrazepam 8,9) ve Flurazepam 10,11), normal 1,4—Benzodiazepin etkisinin yanında uyku getirici (euhipnotik) etki de göstermektedirler.

## L İ T E R A T Ü R

- 1— L.H. Sternbach ve E. Reeder, J. Orgn. Chem. 26, 1111 (1961).
- 2— L.H. Sternbach, R.I. Fryer, W. Metlesiscs, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy ve A. Stempel, İbid. 27, 3788 (1962).
- 3— S. Garattini, E. Mussini ve L.O. Randall «The Benzodiazepines» Raven Press, New York (1973)
- 4— G. Zibinden und L.O. Randall in S. Garattini ve P.A. Shore (yayınlayanlar) «Advances in Pharmacology, 5, 213, Academic Press New York (1967).
- 5— W. Schallek, W. Schlosser ve L.O. Randall in S. Garattini, S. Goldin, F. Hawking ve I.J. Kopin (Yayımlayanlar) «Advances in Pharmacology and Chemotherapy» (15, 110, Academic Press, New York (1972).
- 6— G.A. Archer ve L.S. Sternbach, Chem. Rev. 68, 747 (1968).
- 7— L.H. Sternbach, Angew. Chem. 68, 70 (1971).
- 8— L.O. Randall, W. Schallek, C. Scheckel, R.E. Bagdon ve J. Rieder, Schweiz. med. Wachr. 95, 334 (1965).
- 9— S. Wyss ve A. Mader, ibid., 95, 338 (1965)
- 10— L.H. Sternbach, A. Archer, J.V. Earley, R.I. Fryer, E. Reeder, N. Wasyliv, O. Randall ve B. Banziger, J. Med. Chem. 8, 815 (1965).
- 11— H. Jick, Curr. Ther. Res. 9, 355 (1967).

# **ODAK PAZARLAMA**

# **VE İTRİYAT DEPOSU**

**“Ecz deposu ve eczacıların  
hizmetinde,,**

**Tel : 35 95 49**

**Adres : Yoğurtçu park cad.  
Kadıköy - İST.**