**Предмет:** Фармацевтическая химия 4

**Лекция**: 7

**Тема:** *Производные азепина и оксазина.* Производные азепина. Производные бензодиазепина. Производные дибензодиазепина. Производные оксазина.

1. **ПРОИЗВОДНЫЕ *1,4*-БЕНЗОДИАЗЕПИНА**

По фармакологическому действию препараты этой группы относятся к седативным средствам, т.е. обладающим успокаивающим эффектом при минимальном воздействии на двигательные и мыслительные функции. В отличие от нейролептиков, не обладают антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяются с начала 60-х годов.

1. На основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:



Лекарственные вещества этой группы содержат фенильный радикал при С5 и являются производными 5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепина (хлозепид) и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):



Общие физико-химические свойства лекарственных веществ группы бензодиазепина представлены в таблице.





1. В мировой медицинской практике применяют около двадцати пре-паратов группы 1,4-бензодиазепина, незначительно отличающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжается поиск и внедрение новых лекарств этой группы. Примером могут служить два сравнительно новых препарата − алпрозалам и триазолам, имеющих трициклическую структуру, включающую бензодиазепиновый фрагмент.



**Общие физические свойства**

Все препараты данной группы имеют окрашивание от слабого желтого до лимонно-желтого. Все препараты плохо или практически не растворимы в воде. Плохая растворимость связана с тем, что бензодиазепины, содержащие в молекуле азометиновый фрагмент, являются внутренними основаниями Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

Все препараты имеют определенную температуру плавления. Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливает характерность поглощения света в ИК- и УФ- областях спектра.

Указанные выше свойства используют для определения подлинности препаратов группы бензодиазепина.

**Получение**

Методы синтеза препаратов группы 1,4-бензодиазепина разнообразны. Более простой и часто применяемый метод – применение в качестве исходных веществ соответствующих аминобензофенонов. примером может служить синтез нитразепама:



**Диазепам** (**реланиум**, **седуксен**) - 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, с химической точки зрения является простейшим из всего ряда рассматриваемых производных 1,4-бензодиазепин-2-онов. Диа-зепам получают различными способами, исходя из 2-амино-5-хлорбензофенона.

****

**Хлордиазепоксид** (**элениум**) - 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-ЗН-1,4- бензодиазепин-4-оксид синтезируют также исходя из 2-амино-5-хлорбензофенона. Взаимодействием с гидроксиламином получают оксим 2-амино-5-хлорбензофенона, который под действием хлорангидрида хлорук-сусной кислоты циклизуется в 6-хлор-2-хлорметил-4-фенилхиназолин-3-оксид. Взаимодействие последнего с первичными аминами, в частности, с метиламином приводит к интересной перегруппировке (с расширением цик-ла), и продуктом реакции оказывается хлордиазепоксид. Аналогичная пере-группировка с расширением цикла протекает и под действием щелочей и ал-коголятов, что используется для синтеза оксазепама.

****

**Оксазепам** (**нозепам**) - 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-бензодиазепин-2-он получают вышеописанным способом, открытым при синтезе хлордиазепоксида, но с применением в качестве нуклеофила не пер-вичного амина, а простого неорганического основания. С этой целью 6-хлор-2-хлорметил-4-фенил-хиназолин-3-оксид подвергают обработке гидроксидом натрия с получением 7-хлор-5-фенил-1.2-дигидро-ЗН-1.4-бензодиазепин-2-он-4-оксида.

**Алпразолам** - 8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н-триазоло[4.3-а][1,4]бензодиа-зепин является гетероциклическим 1,4-бензодиазепином. Синтез осуществляется по схеме, включающей ключевую стадию классического синтеза бензодиазепинов - взаимодействие о-аминобензофенонов с производными α-аминокислот. В данном случае взаимодействием 2-амино-5-хлорбензофенона этиловым эфиром глицина получают 7-хлор-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бенодиазепин-2-он. Взаимодействием последнего с пятисернистым фосфором карбонильную группу трансформируют в тиокарбонильную. Атом серы в полученном циклическом тиоамиде, в свою очередь, замещают взаимодействием с ацетилгидразидом с получением соответствующего ацетилгидразона, который при нагревании циклизуется в алпразолам.

****

**Химические свойства и анализ качества**

Особенности химического строения лекарственных веществ группы 1,4-бензодиазепина позволяют классифицировать их свойства и реакции следующим образом:

1. Кислотно-основные свойства;
2. Реакции окисления;
3. Гидролитическое расщепление с последующим определением продуктов гидролиза;
4. Доказательство ковалентно связанного атома галогена;
5. Частные реакции.

**Кислотно-основные свойства**

Хлозепид и мезапам обладают выраженными основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам являются амфолитами. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные − способность к лактим-лактамной и кето-енольной таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства данных препаратов обуславливают их растворение в щелочах образование нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов, например, Со2+.

Благодаря азометиновой группе, как центру основности, все препараты группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

**Реакции окисления**

Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул препаратов данной группы объясняет их легкую способность к окислению различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и др. реактивы.

Феназепам при нагревании с раствором кислоты хлорной образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит образованию окрашенного красно-фиолетовый цвет плава.

**Гидролитическое расщепление**

Реакции гидролитического расщепления и определение продуктов гидролиза используют для определения подлинности и количественного определения препаратов группы бензодиазепина.

Жесткое расщепление препаратов при нагревании с кристаллическим гидроксидом натрия в открытом тигле приводит к выделению аммиака (или соответствующего амина). Некоторые препараты (нозепам, феназепам) образуют при таком взаимодействии со щелочью и окрашенные плавы из-за проходящего параллельно расщеплению окислению.

При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная, и азо-метиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет, лучше поглощают в УФ- области спектра. При гидролизе деблокируется первичная ароматическая амино-группа и далее можно проводить реакцию образования азокрасителя (испытание подлинности или фотоэлектроколориметрия), или нитритометрическое количественное определение:



Далее проводят диазотирование раствором натрия нитрита в среде кислоты хлороводородной и азосочетание с β -нафтолом в щелочной среде или N-(1-нафтил)этилендиамином в умеренно кислой среде с образованием азокрасителя:



Нитразепам способен также к образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы (подобно левомицетину, нитроксолину).

* качестве азосоставляющих используют β-нафтол (нозепам), резорцин (фе-назепам), N-(1-нафтил)-этилендиаминдигидрохлорид (нитразепам). При ис-пользовании β-нафтола реакция идет по схеме:



Реакцию диазотирования и азосочетания после гидролиза дают только про-изводные бензодиазепина, не содержащие заместителей в положении 1 (нозепам, нитразепам, феназепам). Препараты, имеющие заместитель в этом положении (сибазон), после гидролиза превращаются в окрашенные производные бензофенона. Сибазон образует 2-метиламино-5-хлор-бензофенон, имеющий желтую окраску:



Идентифицировать производные бензодиазепина можно с помощью реакции пиролиза. При нагревании около 0,01 г препарата в сухой пробирке над пламенем горелки образуются окрашенные в зеленый цвет плавы, сохраняющие окраску после добавления этанола вне зависимости от рН среды. Исключение представляет феназепам, образующий плав фиолетового или красно-фиолетового цвета, который после добавления этанола и раствора гидроксида натрия приобретает сине-фиолетовую окраску, а при добавлении разве-денной серной кислоты - синезеленую, переходящую в желтую. Воздействие щелочами в жестких условиях (сплавление с гидроксидом натрия) приводит деструкции молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака или метиламина (сибазон), обнаруживаемых с помощью лакмусовой бумаги. Нозепам в этих условиях образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

Ввиду наличия в молекуле третичных атомов азота производные бензодиазе-пина дают положительные реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами (Драгендорфа, Бушарда, пикриновой кислотой), а также с солью Рейнеке. Так, например, нз раствора сибазона в разведенной соляной кислоте при добавлении рейнеката аммония выпадает розовый осадок, растворимый в ацетоне.

**Определение ковалентно связанных атомов галогенов**

Определение органически связанных атомов галогенов проводят после минерализации в виде галогенид-ионов реакцией с серебра нитратом. Минерализацию проводят различными способами:

1. сжигание в колбе с кислородом;
2. нагревание с растворами щелочей в присутствии цинка;
3. другие методики.

Открыть ковалентно связанный атом галогена можно и пробой Бельштейна. При этом несколько кристалликов препарата на медной проволоке вносят в пламя, которое окрашивается яркий светло-зеленый цвет.

**Физико-химические методы определения.**

Характеристические полосы диазепама в УФ-спектре: водная кислота – 242, 284, 366 нм. Характеристические полосы диазепама в ИК-спектре: 1681, 1313, 1125, 840, 740, 705 см-1 Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 286, 285, 284, 283, 258, 257, 256.

Характеристические полосы хлордиазепоксида в УФ-спектре: водная кислота – 246, 308 нм, водная щелочь – 262 нм. Характеристические полосы в ИК-спектре: 1625, 1590, 1260, 850, 760, 690 см-1. Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 301, 299, 284, 283, 282, 253, 241, 56.

Характеристические полосы оксазепама в УФ-спектре: водная кислота – 234, 280 нм, водная щелочь – 233, 344 нм, этанол – 230, 315 нм. Характеристические полосы в ИК-спектре: 1706, 1687, 1136, 1123, 830, 693 см-1.

Характеристические полосы алпрозолама в УФ-спектре: водная кислота – 260 нм. Характеристические полосы в ИК-спектре: 1610, 1540, 1490, 1316, 827, 697 см-1. Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 310, 309, 308, 307, 279, 273, 204, 77.

**Методы количественного определения**

Индивидуальные лекарственные вещества группы бензодиазепина количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида или ледяной уксусной кислоты как однокислотные основания:



Количественное определение препаратов группы бензодиазепина можно провести методами нитритометрии, Кьельдаля, аргентометрии после минерализации атомов галогенов и сжиганием в колбе с кислородом. Однако перечисленные способы уступают кислотно-основному титрованию по точности и трудоемкости и, поэтому, применяются редко.

Количественное определение препаратов данной группы в лекар-ственных формах проводят с помощью различных физико-химических методов (УФ- спектрофотометрия, фотоэлектроколориметия, флуори-метрия, ВЭЖХ).

**Чистота**

Специфическими примесями препаратов группы бензодиазепина являются соответствующие аминобензофеноны, как исходные вещества при синтезе или продукты разложения. Определяют их с помощью хроматографии в тонком слое, УФ- спектрофотометрии и других физико-химических методов.

Диазепам оказывает анксиолитическое, седативное, снотворное, центральное миорелаксирующее, противосудорожное действие. Препарат подавляет чувство страха, тревоги и напряжения. Его применяют при нервном напряжении, возбуждении, беспокойстве, нарушениях сна, ней-ровегетативных расстройствах, психоневрозах, навязчивых неврозах, истери-ческих или ипохондрических реакциях, фобиях.

Хлордиазепоксид применяют при лечении невротических состояний для уменьшения чувства страха, тревоги, напряженности. Он оказывает успокаи-вающее действие на ЦНС, вызывает мышечную релаксацию, обладает проти-восудорожной активностью.

Оксазепам по своим фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако оказывает несколько менее резкое действие, менее токсичен и проявляет менее выраженный миорелаксантный эффект. Час-то переносится лучше других транквилизаторов. Препарат применяют при неврозах, состояниях беспокойства, страха, напряженности, нарушениях процесса засыпания, пснховегетативных расстройствах.

Алпразолам является транквилизатором короткого действия, который применяют при беспокойных состояниях, панических расстройствах, депрессивном синдроме.