**Mühazirə 7**

**Mövzunun adı: Azepin törəmələri. Benzodiazepin törəmələri. Dibenzodiazepin törəmələri. Oksazin törəmələri**.

**AZEPİN və DİAZEPİNİN KONDENSƏOLUNMUŞ TÖRƏMƏLƏRİ**

Azepin bir azot atomlu yeddiüzvlü heterotsikldir (tsiklin nömrələnməsi azot atomundan başlayır). İkiqat rabitələrə görə azot atomunun yerləşməsindən asılı olaraq, Azepin bir neçə izomer formasında təsvir oluna bilər, məsələn:

H

b

f

1

0

f

5

6

7

1

1

1

2

3

4

1

N

H

4

3

9

2

g

6

7

8

N

H

5

6

7

1

2

3

4

N

H

a

b

c

d

e

 1H-azepin 3H-azepin 5H-dibenz [b,f] azepin

İkiqat rabitələrin vəziyyəti “xaricdəki” hidrogen atomlarının köməyilə (1H, 2H, 3H və s.) göstərilir ki, bu da doymuş karbon və ya azot atomlarına uyğun olur. Qəbul olunmuş qaydaya əsasən kondensləşmə nəticəsində nüvələrin əmələ gətirdiyi vəziyyətlər latın hərflər ilə göst’rilir.

Diazepin və tiazepin yeddiüzvlü heterotsikllərdir, lakin diazepin molekulunda iki azot atomu, tiazepin molekulunda isə bir azot və bir kükürd atomu vardır. Diazepin və tiazepin molekullarında azot və kükürd atomları bir-birinə nisbətən adətən 1, 4 və ya 1, 5 vəziyyətlərdə yerləşirlər:



Azepin, diazepin və tiazepin törəmələri kimyəvi quruluşca bir və ya iki benzol həlqəsi ilə kondensəolunmuş sistemlərdir. Kimyəvi quruluşu və farmakoloji təsir xüsusiyyətlərinə görə bu törəmələr bir neçə qrupa bölünürlər.

Epilepsiya əleyhinə ilk vasitələr$-$dibenzazepin törəmələri, kimyəvi quruluşu və farmakoloji təsirinə görə dibenzazepin törəməli antidepressantlara oxşar olan 10,11-dihidrobenztsiklohepten törəmələri, yüksək effektli trankvilizatorlar olan benzdiazepin törəmələri ayırd olunur:



Güclü neyroleptik və sedativ təsirə malik olan dibenzdiazepin törəmələri və yüksək effektli trankvilizatorlar olan triazolbenzdiazepin törəmələri də tibb təcrübəsində geniş istifadə olunur:



Diazepindən fərqli olaraq tiazepin molekulunda kükürd atomunun varlığı onun farmakoloji fəallığını da dəyişir. Belə ki, benztiazepin törəmələri kalsium ionlarının antaqonistləri, hipotenziv və aritmiya əleyhinə təsirli vasitə kimi istifadə olunur:



**10, 11 – dihidrodibenztsiklohepten törəmləri**

**İmipramin – İmipramine**

10,11-dihidrobenztsiklohepten törəmələri olan dərman maddələri kimyəvi quruluşuna görə dihidrobenzazepin törəmələrinə oxşar olub, yalnız yeddiüzvlü həlqədə azotun olmaması ilə fərqlənirlər:



1957-ci ildə *imizin* (N-(3-dimetilaminpropil)-imindibenzil-hidroxlorid) adlı maddənin antidepressant təsirə malik olduğu müəyyən edildi. Sonralar kimyəvi quruluşca bu maddəyə yaxın olan oxşar təsirli maddələr: dibenzazepin, dihidrodibenzazepin və dibenztsiklohepten törəmələri sintez olundu. Göstərilən maddələrin molekulunda 3 tsikl olduğu üçün bu maddələr *tritsiklik antidepressantlar* adlandırıldı. Bu cür maddələrə amitriptillin və imipramin (imizin) aiddir.

**Amitriptilin-hidroxlorid – Amitriptyline Hydrochloride**

**(Triptizol)**



5-(3-dimetilaminpropiliden)-10,11-dihidrobenz-[α,*d*]-

1,4-tsikloheptadien-hidroxlorid

**Alınması**

Amitriptilin sintez üsulu ilə ftal anhidridi və fenilsirkə turşusu əsasında aşağıdakı sxem üzrə alınır:



Fenilsirkə turşusu

 ftal anhidridi 3-benzalftalid 2-(2-feniletil)benzoy turşusu



 10, 11-dihidrodibenz-

 [$α,d$] tsiklohepten-5-on

Amitriptilin-hidroxlorid ağ kristal poroşokdur. Suda, etanolda və xloroformda asan həll olur, efirdə praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 195-199 0C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1. İQ-spektroskopiya: amitriptilin-hidroxloridin İQ-spektri standart

nümunənin İQ-spektri ilə eyni olmalıdır.

1. UB-spektrofotometriya: amitriptilin-hidroxloridin metanolda olan

məhlulu 239 nm d.u.-da maksimum udma verməlidir.

1. Xloridlərə aid reaksiyaları verir.

**Təmizliyinin təyini**

 NTX üsulu ilə dibenzsuberon və tsikobenzprin qatışıqları (0,25%-dən çox olmamalıdır) standart nümunələrlə müqayisəli yoxlanılır. Silikagel sorbenti və tsikloheksan-etilasetat- dietilamin (85:12:3) həlledicilər sistemindən istifadə olunur. Xromatoqramları formaldehid – sulfat turşusu (4:96) məhlulu ilə işlədikdən sonra UB-işıqda müşahidə olunur.

 **Miqdarı təyini**

1. Alkalimetriya üsulu ilə həlledici kimi etanoldan istifadə etməklə aparılır.

0,1 M natrium-hidroksid məhlulu ilə titrləmə aparılır, son nöqtə potensiometriya ilə təyin olunur.

1. ABŞ Farmakopeyasına əsasən susuz mühitdə titrləmə ilə təyin olunur.

Təyinat buzlu sirkə turşusu (civə-2-asetatın iştirakı ilə) mühitində aparılır. Titrant: 0,1 M perxlorat turşusu məhlulu; indikator: kristal bənövşəyi istifadə edilir.

 Amitriptilin antidepressantların əsas nümayəndələrindən biridir, xolinolitik, epilepsiya əleyhinə və sedativ təsir göstərir. Depressyalarda, enurezdə və emosional pozğunluqlar zamanı təyin olunur. 0,025, 0,05 və 0,075 qr-lıq kapsul və tabletlərdə, 1%-li məhlulu 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

 Preparat möhkəm bağlı qablarda, 25 0C-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində saxlanılır.

**İmipramin-hidroxlorid**

**İmipramine-Hydrochloride**

**(İmizin, Melipramin, Pryleugan)**

7

8

2

C

H

2

2

H

C

6

.

N

C

H

3

C

H

3

H

C

l

b

1

0

f

1

1

1

N

4

3

9

C

H

2

5-(3-dimetilaminpropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz

[b,f] azepin-hidroxlorid və ya

3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f] azepin-5-il)

propildimetilamin-hidroxlorid

Ağ kristal poroşokdur. Suda və spirtdə asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Azepin nüvəsinə aid yoxlama. Preparatın kristalları üzərinə qatı HNO3 əlavə edirlər; intensiv göy rəng əmələ gəlir; rəng çirkli yaşıla keçir və sonra qonurlaşır.

2) İmipramin pikratın alınması: 0,2 qr preparatı 10 ml suda həll edib, üzərinə 2,5 ml pikrin turşusunun doymuş məhlulunu əlavə edirlər və 1 saat gözləyirlər. Alınmış çöküntünü 3 saylı şüşə filtrdən süzməklə ayırırlar, su ilə yuyurlar, 100-1050C temperaturda qurudurlar və ə.t. təyin edirlər. İmipramin-pikratın ərimə temperaturu 140-1420C olmalıdır.

3) Preparatın 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,0025 %-li məhlulu 251 nm d.u.-da maksimum udma verir.

4) Preparatın suda məhlulunu NaOH məhlulu ilə qələviləşdirib süzürlər. Filtrat xloridlərə məxsus reaksiya verir.

**Təmizliyinin təyini**

İmindibenzil və alifatik aminlərin olması yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1. Susuz titrləmə üsulu. Preparatın n.k. aseton və civə 2-asetatdan ibarət qarışıqda (30:5) həll edib metiloranjın asetonda olan məhlulunun iştirakilə 0,1 M perxlorat turşusu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (T=0,03169 qr/ml).
2. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. fenolftaleinə görə neytrallaşdırılmış spirtdə həll edir və 0,05 M NaOH məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator-fenolftalein; T=0,01584 qr/ml).

 Tsiklik antidepressantlara aiddir. 0,01; 0,025; 0,05; 0,075 qr-lıq tabletlərdə və 1,25%-li məhlulu 2 ml inyeksiya üçün buraxılır.

**Dibenzoazepin törəmələri**

 Tibb təcrübəsində istifadə olunan dibenzazepin törəmələri olan dərman maddələrindən karbamazepini göstərmək olar.

**Karbamazepin – Carbamazepine**

**(Finlepsin, Tegretol)**



5-karbamoil-5H-dibenz [b,f] azepin

M.k. 236,9

 **Alınması:**

 Karbamazepin *o*-nitrobenzilxlorid əsasında sintez olunur. Əvvəlcə *0*-nitrobenzilxloriddən dibenzazepin alınır ki, ona da karbamin turşusunun xloranhidridi ilə təsir edərək karbamazepin alınır:



 dibenzazepin karbamazepin

 Ağ kristal poroşokdur. Suda həll olmur. Etanolda çətin, propilenqlikol və xloroformda asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

 1) Preparatın İQ spektri standart karbamazepinin İQ spektrinə uyğun olmalıdır.

 2) UB-spektrofotometriya: karbamazepinin etanolda olan məhlulu 238 və 285 nm d.u.-da maksimum, 257 nm d.u.-da isə minimum udma verməlidir. Preparatın məhlulları UB şüalar təsirindən göy flüoressensiya verir.

 3) Karbamazepinin qatı sulfat turşusunda olan məhlulu su hamamında qızdırıldıqda narınc-qırmızı rəng verir.

 4) Azepin nüvəsinə aid yoxlama. Preparatı nitrat turşusu ilə su hamamında 3 dəqiqə qızdırırlar; narıncı-qırmızı rəng əmələ gəlir.

 5) Preparatın ərimə temperaturu 183-1930C-dir.

 **Təmizliyinin təyini**

 NTX üsulu ilə imindibenzil qatışıqları yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

 Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. Preparatın və karbamazepinin standart nümunəsinin etanolda olan 0,01%-li məhlullarının optik sıxlığı 285 nm dalğa uzunluğu ilə ölçülür ($E\_{1sm}^{1\%}$490).

 Qıcolma (epilepsiya) və depressiya əleyhinə maddədir. 0,2 və 0,4 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

 Preparat möhkəm bağlı qablarda, quru və işıqdan qorunan yerdə saxlanılır.

**Benzodiazepin törəmələri**

 Diazepinlər, tsikldə iki azot atomu olan yeddiüzvlü heterotsikldir. Tsikldə azot atomlarının vəziyyətindən asılı olaraq 1,2 – diazepinlər, 1,3 – diazepinlər və 1,4 – diazepinlər mövcud ola bilər:



 1H-1,2-diazepin 1H-1,3-diazepin 1H-1,4-diazepin

 Benzodiazepinlər benzol nüvəsi və iki azot atomuna (1 və 4-cü vəziyyətlərdə) malik olan 1,4-diazepindən ibarət heterotsiklik sistemdir. Hazırda benzodiazepinlər və bəzi dibenzdiazepinlər törəməsi olan maddələrin tibbi əhəmiyyəti artırmaqdadır.

 Benzazepin sistemində benzol həlqəsinin heteroatomlara görə vəziyyətini latın hərfləri ilə sıra nömrəyə uyğun olaraq qeyd edirlər:



 1H-benz[f]-1,4diazepin 5H-dibenz [*b,e*] [1,4] diazepin

 (1,4-benzodiazepin)



 1,5-benzodiazepin 5H-2,3-benzodiazepin

 Bu qrupdan olan maddələrin yüksək trankvilizator fəallığa malik olmaları XX əsrin 60-cı illərində müəyyən olunmuşdur. Belə ki, bu qrupdan olan ilk dərman maddəsi – xlordiazepoksid 1962-ci ildə alınmışdır.

 Sonrakı dövrlərdə aşağıdakı ümumi kimyəvi quruluşa (I və II) malik olan çoxsaylı benzodiazepin törəmələri sintez olunmuşdur:



R1$-$Cl; Br; NO2; R2$-$Cl; R3$-$H; OH və s.

 I ümumi quruluşa malik olan dərman maddələrindən xlordiazepoksid və medazepam tibb təcrübəsində geniş istifadə olunur.

 II ümumi formula aid olan maddələr 1H-benzodiazepinon törəmələri adlanır, çünki 2-ci vəziyyətdə ketoqrupa malikdirlər. Xlordiazepoksid 3H-1,4-benzodiazepin, digər maddələr isə 1H- və ya 2 H- törəmələridir. Çoxsaylı benzodiazepinon törəmələrindən tibb təcrübəsində oksazepam, fenazepam, nitrazepam və diazepam istifadə olunur.

**Xlordiazepoksid – Chlordiazepoxide\*\***

**(Chlorzepide, Chlozepil, Elenium)**

C

H

2

l

C

C

N

C

C

6

H

5

N

N

H

C

H

3

O

7

6

4

2

3

1

5

7-xlor-2-metilamin-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-

-4-oksid

M.k. 299,8

Ərimə temperaturu 239-2430 C-dir.

**Diazepam – Diazepam\*\***

**(Sibazonum, Relanium, Seduxen, Valium)**

C

H

2

l

C

C

N

C

C

6

H

5

N

C

H

3

O

7-xlor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-on

M.k. 284,7

**Fenazepam – Phenazepamum**

C

H

2

r

B

C

N

C

O

N

H

C

l

M.k. 340,62

7-brom-5-(orto-xlorfenil)-2,3-dihidro-1H-

-1,4-benzodiazepin-2-on

Ərimə temperaturu 225-2300 C-dir.

**Nitrazepam**

**(Radedorm, Eunactin)**



7-nitro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

**Oksazepam – Oxazepam**

**(Nozepamum, Tazepam)**



7-xlor-2,3-dihidro-3-oksi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

**Medazepam – Medazepam**

**(Mezapam)**



 Bu maddələr ağ və ya açıq sarı (və ya açıq yaşılımtıl-sarı) rəngli narın kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, 95%-li spirtdə və efirdə az, xloroformda orta həll olurlar.

 Benzodiazepin törəmələri amfoter birləşmələrdir. Belə ki, molekulda 4-cü vəziyyətdə olan azot heteroatomu hesabına zəif əsası xassə, 1, 2-ci vəziyyətdə olan laktam rabitəsinin hesabına zəif turşu xassəsi göstərirlər.

 **Alınması:**

 Benzodiazepin törəmələri sintez üsulu ilə alınır.

 **Xlordiazepoksid**in sintezi zamanı 5-xlor-2-aminbenzofenondan əvvəlcə xinazolin, sonra isə preparat alınır:



 5-xlor-2-aminbenzofenon 5-xlor-2-amin- 2-xlormetil-6-xlor-3-oksid-4-

 benzofenonun oksimi fenilxinozolin

 **Fenazepam**ın sintezi *p*-bromanilinin benzoilxloridlə C-asilləşməsi və aminsirkə turşusunun xloranhidridi ilə N-asilləşmə reaksiyalarına əsaslanır. Reaksiyanın gedişatı aşağıdakı sxem əsasında göstərmək olar:



 *p*-bromanilin



 **Oksazepam**ın sənaye üsulu ilə sintezi *p*-nitroxlorbenzol əsasında aşağıdakı sxemə uyğun olaraq həyata keçirilir:





 Trankvilizator təsirli (sakitləşdirici, yuxugətirici, analgetiklərin təsirini qüvvətləndirici, qıcolma əleyhinə, anesteziologiyada, cərrahiyyədən sonrakı dövrdə tətbiq olunan) maddələrdir.

 Xlordiazepoksid 0,005 qr-lıq üzəri örtülmüş tabletlərdə, sibazon 0,001; 0,002; 0,005 qr-lıq tabletlərdə və 0,5%-li məhlulu 2 ml miqdarında inyeksiya üçün, fenazepam isə 0,0005; 0,001 qr-lıq tabletlərdə buraxılır. Nitrazepam 0,005 və 0,01 qr-lıq tabletlərdə, oksazepam isə 0,01; 0,015 və 0,03 qr-lıq tablərdə buraxılır.

**Eyniliyinin təyini**

Benzodiazepin törəmələrinin eyniliyinin təyinində UB-spektrofotometriya və İQ-spektroskopiya üsulları geniş istifadə olunur. Bundan başqa benzodiazepin törəmələrinin kimyəvi xassələrinə əsaslanan hidroliz, üçlü azotun təyini, molekulun parçalanması, halogen atomunun təyini və oksidləşmə reaksiyalarından istifadə olunur.

 1) UB-spektrofotometriya: xlordiazepoksidin 0,002%-li, fenazepamın isə xloroformda olan 0,005%-li məhlulları müvafiq olaraq 325 və 320 nm d.u.-da maksimum udma verirlər. Nitrazepamın 1 M xlorid turşusu və metil spirtində (1:9) olan 0,0005%-li məhlulu 280±2 nm d.u.-da maksimum, 240 nm d.u.minimum udma verir. Oksazepamın etanolda olan 0,005%-li məhlulu 229 nm, fenazepamın etanolda 0,005%-li məhlulu 231 nm d.u.-da maksimum udma verir. Diazepamın etanol və 0,1 M xlorid turşusu qarışığında olan məhlulu 240, 284 və 360 nm d.u.-da üç maksimum, 262 və 330 nm d.u.-da minimum udma verir. UB-spektrdə olan göstəricilərə əsasən bu maddələri bir-birindən fərqləndirmək olur.

 2) Turşulu hidrolizdən sonra azoboyanın alınma reaksiyası. 0,02 qr preparata (diazepamdan başqa; burada 1-ci vəziyyətdə azot atomunda əvəzedici olduğundan o, sarı rəngli 2-metilamin-5-xlorbenzofenon verir, yəni diazolaşmır və azoboyanın alınma reaksiyasına daxil olmur) qatı xlorid turşusu və su qarışığı (5:10) əlavə edib qaynayana kimi qızdırırlar. Soyudulmuş məhlula 0,1%-li NaNO2 və 0,5%-li ammonium sulfamat (1:1) məhlulları, sonra isə 0,1%-li N-1-naftiletilendiamin-dihidroxlorid (azoboya almaq üçün rezorsinin duru qələvidə olan 2%-li məhlullarından da istifadə olunur) məhlulu əlavə edirlər; qırmızı (rezorsin istifadə etdikdə), N-fenil-1-(və ya α)-naftilemin istifadə etdikdə isə bənövşəyi rəng əmələ gəlir:

D

i

a

z

e

p

a

m

H

C

l

H

2

O

N

H

C

H

3

C

O

C

6

H

5

l

C

2-metilamin-5-xlorbenzofenon

(diazolaşmır və azoboya reaksiyasına daxil olmur)

F

e

n

a

z

e

p

a

m

+

2

H

O

H

(

H

C

l

)

-

N

H

2

-

C

H

2

-

C

O

O

H

r

B

N

H

2

C

O

C

6

H

4

C

l

+

(

N

a

N

O

2

+

2

H

C

l

)

-

(

N

a

C

l

+

2

H

2

O

)

r

B

N

C

O

C

6

H

4

C

l

N

+

Cl$¯\rightarrow $

 2amin-5-brom-α-xlorbenzofenon



 azoboya

 Azoboyanın alınması üçün oksazepamda β-naftol, fenazepamda rezorsin, oksazepam və fenazepamda N-(1-naftil)-etilendiamin- dihidroxlorid, eləcə də N-fenil-1-naftilamin istifadə oluna bilər. β-naftol istifadə olunduqda reaksiya aşağıdakı sxem üzrə gedir: 

 Xlordiazepoksidin turşulu hidrolizi biz az fərqli yolla baş verir. Belə ki, əvvəlcə molekula 1,2-ci vəziyyətdə olan ikiqat rabitə hesabına su molekulu birləşir, sonra metilamin ayrılır və amid rabitəsi əmələ gəlir. Sonuncu da hidroliz olunaraq 2-amin-5-xlorbenzofenon əmələ gətirir. Bundan sonra diazolaşma və azoboyanın alınma reaksiyası yerinə yetirilir.

3) Bütün 1,4-benzodiazepin törəmələrini eyni miqdarda qələvi ilə əritdikdə xaric olan buxarlar (ammonyak və ya metilamin) su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızını göy rəngə boyayır və sınaq şüşəsinin divarında rəngli qalıq alınır.

4) Benzodiazepin törəmələrində (xlordiazepoksid, sibazon, fenazepam, nozepam və başqa) halogenin olmasını müəyyən etmək üçün onları mis məftil üzərində yandırırlar; alov yaşıl rəngə boyanır (Beylşteyn sınağı). Alovun yaşıl rəngə boyanmasının səbəbi uçucu birləşmələr olan mis-halogenidlərin əmələ gəlməsidir.

5) Benzodiazepin törəmələrinin molekulunda üçlü azot atomu olduğuna görə ümumalkaloid çökdürücü reaktivlərlə (Dragendorf, Buşard, pikrin turşusu) müsbət reaksiya verirlər.

6) Sibazonun ərimə temperaturu 128-1340C olmalıdır.

7) Fenazepamın xloroform-etanol qarışığında (2:5) olan məhlulu üzərinə bir neçə damcı 42%-li və ya 57%-li perxlorat turşusu əlavə edib qarışdırırlar; məhlul yaşılımtıl-sarı rəngə boyanır. UB şüalar təsirindən aydın-yaşıl fluoressensiya müşahidə olunur.

8) Nitrazepamda 7-ci vəziyyətdə aromatik nitroqrupun reduksiyası nəticəsində (Zn+HCl) amin qrupuna çevrilərək sonradan hər iki qrupunun diazolaşdırılması və azotörəmə verməsinə əsaslanan təyinat aparılır:

C

H

2

N

2

O

C

N

C

O

N

H

C

6

H

5

Z

n

+

H

C

l

N

H

2

C

O

C

6

H

5

N

2

H

 nitrazepam 2,5-diaminbenzofenon

 9) Nitrazepamın ərimə temperaturu 225-2300C arasında olmalıdır.

 10) 0,01 qr oksazepamı 5 ml 95%-li etil spirti və 4 damcı qatı sulfat turşusu ilə su hamamında 5 dəqiqə müddətində qaynayana kimi qızdırırlar və sonra soyudurlar. Alınmış məhlula 5 ml su və 1 ml fuksin sulfit turşusu əlavə edirlər; bənövşəyi rəng əmələ gəlir (amidokarbinol qrupunun hidrolizi nəticəsində alınan formaldehidə məxsus reaksiya).



 fuksin-sulfit turşusu (rəngsiz) bənövşəyi

 11) Nozepamın 0,07 qr narın əzilmiş tabletlərin 10 ml xloroform və metil spirtindən ibarət (1:1) qarışıqla 5 dəqiqə müddətində çalxalayıb süzürlər. “Silufol” lövhəsində bir-birindən 2 sm aralı yuxarıda hazırlanmış məhluldan 0,01 ml (10 mkq) və nozepamın xloroform və metil spirtində (1:1) olan məhlulundan 0,01 ml (10 mkq) yerləşdirirlər. Lövhəni 2 dəqiqə açıq havada saxladıqdan sonra içərisində xloroform-metil spirti (1:1) qarışığı olan kameraya yerləşdirir və qalxan üsulla xromatoqrafiya aparırlar. Həlledici lövhənin sonuna kimi qalxdıqdan sonra onu kameradan çıxarırlar, açıq havada qurudurlar və ultrabənövşəyi şüalar altında baxırlar. Yoxlanan maddənin ləkəsi standart nümunənin ləkəsi ilə eyni səviyyədə olmalıdır. Medazepamın tabletlərdə təyini də bu üsulla yerinə yetirilir.

 12) Diazepamın eyniliyinin təyini ninhidrinlə reaksiya ilə təyin olunur. Diazepam, ninhidrin və etanol qarışığını qaynayana qədər qızdırdıqda göy rəng alınır ki, qarışığın üzərinə mis-sulfat məhlulu əlavə etdikdə göy rəng qırmızı və ya narıncı-qırmızı rəngə çevrilir. Xlordiazepoksid bu şəraitdə qəhvəyi, nitrazepam isə sarı-qəhvəyi rəng verir.

 **Təmizliyinin təyini**

 NTX üsulu ilə kənar qatışıqlar (2-aminbenzofenon törəmələri) yoxlanılır. “Silufol” lövhələrdə şahid nümunələrlə xromatoqrafiya aparılır.

 QMX üsulu ilə qalıq həlledicilərin qatışıqları (izopropil spirti 0,2%-dən çox olmamalıdır) müəyyən olunur.

 Benzodiazepin törəmələrinin **miqdarı təyini** bir neçə üsulla aparılır.

 Benzodiazepin törəmələrini sulu və ya spirtli məhlullarda titrləmək mümkün deyildir, çünki molekulda 4-cü vəziyyətdə yerləşən azotun əsası xassəsi aromatik nüvə ilə birləşdiyi üçün xeyli zəifləyir:



 1) Susuz titrləmə üsulu. Xloridiazepoksidin, nitrazepamın və fenazepamın n.k. buzlu asetat turşusu və asetat anhidrisi qarışığında (20:10) həll edilir və 0,1 M HClO4 ilə titrlənir (indikator-bənövşəyi kristal; xlordiazepoksiddə T=0,02998 qr/ml; fenazepamda T=0,03406 qr/ml; nitrazepamda isə T=0,02813 qr/ml).

 Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

 Göstərilən üsulla diazepamı və oksazepamı da təyin edirlər. Oksazepamın təyinində həlledici kimi formiat və asetat turşuları götürülür.

N

H

2

O

N

C

N

C

+

C

H

2

H

C

6

H

5

O

C

l

O

4

N

i

t

r

a

z

e

p

a

m

+

H

C

l

O

4

 2) Spektrofotometriya üsulu 1-ci eynilik təyininə əsaslanır. Benzodiazepin törəmələrinin miqdarını müxtəlif dərman formalarında təyin etmək olur.

 3) Fotokolorimetriya üsulu. Bu üsulla nozepamın təyini 2-ci və 8-ci eynilik təyinlərində göstrilmişdir.

 4) ABŞ Farmakopeyası xlordiazepoksidin miqdarı təyinini YEMX üsulu ilə yerinə yetirməyi tövsiyyə edir. Hərəkətli faza kimi metanol – su (60:40) istifadə olunur.

 5) Polyaroqrafiya üsulu.

 Fenazepanın polyaroqrafiya üsulu ilə miqdarı təyininin əsasını onun reduksiya olunması təşkil edir:



 Benzodiazepin törəmələrinin dərman formaları işıqdan qorunan quru yerdə saxlabnılır.

**TRİAZOLBENZODİAZEPİN TÖRƏMƏLƏRİ**

 Triazolbenzodiazepin kondensəolunmuş heterotsiklik sistem olub 1,4-benzodiazepin və 1,2,4-triazoldan ibarətdir:



 Tibb təcrübəsində triazobenzodiazepin törəmələri olan dərman maddəsi – alprazolam istifadə olunur.

**Alprazolam-Alprazolam**

**(Alzolam)**

C

H

2

N

C

N

C

C

6

H

5

N

C

N

3

H

C

l

C

8-xlor-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]-triazol [4,3a]

[1,4]benzodiazepine

 **Alınması**

 Alprazolam sintez üsulu ilə alınır. Bu məqsədlə xinolindixlor törəməsi molekuluna hidrazin daxil edildikdən sonra tiazol tsikli formalaşdırılır və trietoksietanla kondensləşdirilərək diarilketon alınır. Sonra triazol tsiklinə brommetil qrupu daxil edilir, diarilketonu ammonyakla kondensləşdirərək alprazolam alınır:





 Ağ və ya zəif sarımtıl narın kristal poroşokdur. Suda və efirdə həll olmur, spirtdə az, xloroformda asan həll olur.

 **Eyniliyinin təyini**

 1) UB-spektrofotometriya: Preparatın etanolda olan 0,0004%-li məhlulu 223 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

 2) Preparatın İQ spektri standart nümunənin İQ spektrinə uyğun olmalıdır.

 3) Ərimə temperaturu 225-2300C-dir.

 **Təmizliyinin təyini**

 NTX ilə digər üzvi maddələrin olmaması yoxlanılır (həlledici: etilasetat-metanol-qatı NH3 məhlulu (40:10:15)). Qatışıqların cəmi 1%-dən çox olmamalıdır.

 **Miqdarı təyini**

1. Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. sirkə anhidridində həll

ediliri və 0,1 M HClO4 ilə titrlənir (indikator - bənövşəyi kristal).

1. YEMX üsulu ilə aparılır (ABŞ Farmakopeyası).

 Preparat yüksək effektli trankvilizatordur. 0,25 və 0,5 mq miqdarında tabeltlərdə buraxılır.

 Preparat quru, sərin yerdə, işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**DİBENZ-1,4-DİAZEPİN VƏ 2,3-BENZODİAZEPİN**

**TÖRƏMƏLƏRİ**

**Klozapin - Clozapine**

**(Azaleptin – Azaleptinum)**

e

1

0

b

1

1

1

N

H

4

3

9

2

6

7

8

C

N

l

C

N

N

C

H

3

6

2

5

4

1

3

/

/

/

/

/

/

5

8-xlor-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenz [b, e]

[1,4]diazepin

**Tofizopam – Tofizopam**

**(Grandaxin)**

C

H

O

3

H

C

C

N

C

O

3

H

C

N

f

C

H

3

C

2

H

5

O

C

H

3

O

C

H

3

3

1

4

5

1

5

4

3

2

2

6

/

/

/

/

/

/

M.k. 382,46

1-(3,4-dimetoksifenil)-4-metil-5-etil-7,8-dimetoksi-

-5H-2,3 benz [f]-diazepin

 Azeleptin yaşıl-sarı rəngli, narın kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, spirtdə orta həll olur. Ərimə temperaturu 183-1870C olmalıdır.

 Tofizopam ağ sarıyaçalar kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, spirtdə orta həll olur.

 **Eyniliyinin təyini**

 1) Azaleptin perfenazində olan 2-ci və 1,4-benzodiazepin törəmələrində olan 4-cü raaksiyanı verir.

 2) Azaleptinin 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu 240 və 294 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

 3) İQ-spektroskopiya: Azaleptinin kalium-bromid tabletlərində çəkilmiş İQ-spektri NS-də verilən spektrlə eyni olmalıdır.

 4) 0,05 qr tofizopamı 5 ml qatı sulfat turşusu ilə çalxalayır və bir neçə damcı HNO3 əlavə edirlər; məhlulun narıncı rəngi tünd qırmızıya keçir.

 5) Tofizopamın etanolda olan 0,002%-li məhlulu 311±1 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir ($E\_{1sm}^{1\%}$442).

 **Təmizliyinin təyini**

 NTX ilə kənar qatışıqlar yoxlanılır (1%-dən çox olmamalıdır). QMX ilə qalıq həlledicilər yoxlanılır (izopropanolum miqdarı 0,1%-dən çox olmamlıdır).

 **Miqdarı təyini**

 1) Hər iki preparatın miqdarı təyinləri 2-ci və 5-ci eynilik təyinlərinə əsasən spektrofotometriya ilə aparılır.

 2) Susuz titrləmə üsulu:

 a) Azaleptinin n.k. asetat turşusu ilə asetat anhidridi qarışığında həll edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə titrləyirlər (indikator - bənövşəyi kristal).

 Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

 b) Təyinatın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, tofizopamı xlorid turşusu ilə duz formasına keçirirlər, sonra onu su ilə bölücü qıfa yerləşdirib ammonyak məhlulu ilə tofizopam-əsası çökdürüb xloroformla çıxarış aparırlar.

 Preparatın n.k. 1 ml 10%-li xlorid turşusu məhlulu ilə su hamamında 15 dəqiqə qızdırırlar. Qarışığı 20-25 ml su ilə bölücü qıfa yerləşdirib 25%-li ammonyak məhlulu ilə qələviləşdirilər və alınmış çöküntünü bir neçə dəfə xloroformla çıxarış aparmaqla ayırırlar. Xloroformu 10 ml qalana kimi buxarlandırırlar, 10 ml buzlu asetat turşusu əlavə edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə göy-yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal; T=0,02824 qr/ml).

 Azaleptin güclü neyroleptik və sedativ aktivliyə malikdir. Şizofreniyada, maniakal sindromda, psixozlarda verilir. 0,025 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə, 2 %-li məhlulu 2 ml (0,05 qr isə inyeksiya üçün Leponeks (Leponex) adı ilə buraxılır).

 Tofizopam trankvilizatorlara aiddir. Müxtəlif nevrozlarda və nevroza oxşar hallarda, qorxu və həyəcan hissi olduqda, fəallığın azalması ilə əlaqədar olaraq işlənir. Preparat 0,05 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

 Preparat quru yerdə, işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**FENOKSAZİN TÖRƏMƏLƏRİ**

**Pipofezin – Pipofezine**

**(Azaphen)**

O

N

C

H

3

1

0

N

5

6

7

8

1

2

3

4

9

2

H

C

l

H

2

O

.

C

H

3

N

N

N

.

1

4

/

/

2-(4/-metil-1/-piperazinil)-10-metil-3,4-

diazafenoksazin-dihidroxlorid

Sarı-yaşıl kristal poroşokdur. Suda asan, spirtdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofitimetriya: Miqdarının təyini üçün hazırlanmış 0,0015%-li suda məhlulu 344±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

2) Üçlü aminlərə aid reaksiya aparılır. Bunun üçün preparatı limon turşusu və asetat anhidridi ilə qaynar su hamamında qızdırırlar, bənövşəyi rəng əmələ gəlir.

3) Suda məhlulunda xloridlərə məxsus reaksiya aparılır.

4) Piperazin nüvəsinə aid yoxlama. Fenotiazin törəmələrinin eynilik təyinində olan 8-ci eynilik təyini reaksiyasını verir.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. Preparatın və pipofezinin standart nümunəsinin suda 0,00155%-li məhlullarının 344 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlıqlarının ölçülməsinə əsaslanır.