Sinteza i svojstva diazepama

Livajić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:784938

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

PETRA LIVAJIĆ
Studentica 3. godine Preddiplomskog studija kemije na Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

SINTEZA I SVOJSTVA DIAZEPAMA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2016.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna tako da dokument bude prilagođen za obostrani ispis.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	01. rujna 2016.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	19. rujna 2016.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	23. rujna 2016.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković Potpis:

V. Petrović Peroković

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna tako da dokument bude prilagođen za obostrani ispis.

Sadržaj

§ Sažetak 7
§ 1. Uvod 9
1.1. Anksioznost i anksiolitici 9
1.2. Strukturne osobitosti benzodiazepina 10
1.3. Otkriće benzodiazepina – od libriuma do diazepama 11
§ 2. Diazepam 14
2.1. Nomenklatura i svojstva diazepama 14
§ 3. Sinteza diazepama 16
3.1. Prvi način sinteze 16
3.2. Drugi način sinteze 18
3.3. Treći način sinteze 21
3.4. Četvrti način sinteze 23
§ 4. Metabolizam diazepama 27
§ 5. Benzodiazepini i $GABA_A$ receptori 29
§ 6. Diazepam u medicini 32
6.1. Uporaba 32
6.2. Nuspojave 32
6.3. Opasnost od ovisnosti i primjereno doziranje 32
§ 7. Daljnji razvoj 34
7.1. Od diazepama do novih supstanci 34
7.2. Budućnost benzodiazepina u medicini 36
§ 8. Popis kratica 37
§ 9. Literaturna vrela 38

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna tako da dokument bude prilagođen za obostrani ispis.

§ Sažetak

Diazepam, svijetu poznatiji pod imenom Valium®, lijek je iz skupine benzodiazepina. Zbog svog umirujućeg utjecaja na organizam upotrebljava se za liječenje širokog spektra tegoba: anksioznosti, ublažavanje simptoma odvikavanja od alkohola i nekih opijata, smanjivanje grčeva u mišićima i problema s nesanicom. Djeluje na organizam tako da povećava efekt γ-aminomaslačne kiseline (GABA).

Diazepam je prvi sintetizirao Leo Sternbach za tvrtku Hoffmann-La Roche. Jedan je od najčešće prepisivanih lijekova u svijetu od samog početka proizvodnje 1963. godine i nalazi se na listi najpotrebnijih osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO).

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna tako da dokument bude prilagođen za obostrani ispis.

§ 1. Uvod

1.1. Anksioznost i anksiolitici

Anksioznost je poremećaj koji prati mnoge bolesti. To je stanje zabrinutosti koje je okarakterizirano osjećajima nemoći, očaja, tamnih slutnji, a često izaziva i asteniju (kroničnu iscrpljenost organizma). Može također biti popraćeno glavoboljama, pojačanim znojenjem, mučninom, tahikardijom, suhim ustima, itd. Anskioznost može imati kao uzrok neurološke razloge, ali izvor joj može biti i psihosomatske prirode, što je nadalje povezano s razvojem patoloških bolesti kardiovaskularnog sustava, neoplazmama (razvojem tumora), hipertonijom i bolestima gastrointestinalnog trakta.[1]

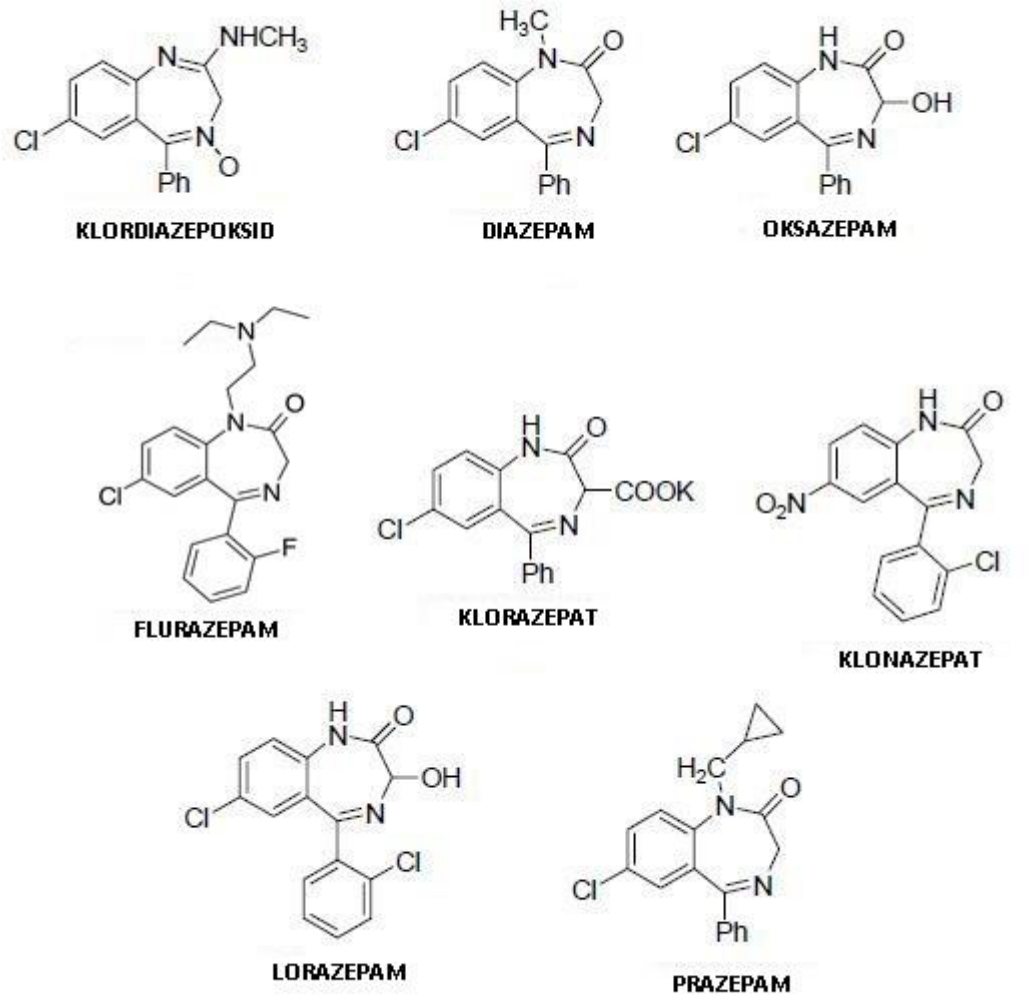
Anksiolitici ili sredstva za smirenje su lijekovi ili druga sredstva koja inhibiraju osjećaje nemira (anksioznosti), stresa, brige i straha. Upotrebljavaju se za liječenje anksioznosti i pripadnih joj psihičkih i fizičkih simptoma. Uz anksiolitike kao sredstva za smirenje primjenjuje se i terapija jarkim svijetlom i drugi slični postupci.[2] Primarna svrha uporabe anksiolitika jest uklanjanje emocionalnih simptoma povezanih s psihoneuronskim i psihosomatskim uznemirenjima (uzbuđenje, uznemirenost, briga, napetost mišića i povećana motorička aktivnost). Većina anksiolitika ima sedativnu i hipnotičku aktivnost i kod visokih doza primijećeni efekti nalikuju onima kao kod primjene barbiturata. Barbiturati, derivati barbiturne kiseline, lijekovi su za smirenje sa širokim spektrom djelovanja na organizam, od blagog uspavljivanja do potpune anestezije. Primarna prednost benzodiazepinske skupine lijekova nad barbituratima jest to što je veliki raspon između doza koje uzrokuju smanjenje stresa i doza koje uzrokuju spavanje i pospanost.

Anksiolitike dijelimo u dvije velike skupine: benzodiazepine i ostale anksiolitike, odnosno tvari čija se kemijska struktura razlikuje od strukture benzodiazepina (primjerice meprobamat, buspiron, klormezanon i hidroksizin).[1]

1.2. Strukturne osobitosti benzodiazepina

Benzodiazepini (skraćeno BZD) su skupina psihoaktivnih lijekova karakteristične kemijske strukture u kojoj su spojeni benzenski prsten i diazepinski prsten. Diazepinski prsten je sedmeročlani heterociklički prsten s dva atoma dušika u svojoj strukturi. Razlikujemo nekoliko tipova diazepinskih prstenova, zavisno o položaju dušika u prstenu: 1,2-diazepin, 1,3-diazepin i 1,4-diazepin.[3]

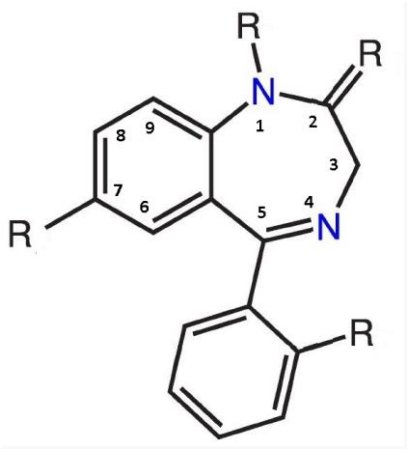
Formalno su ovi spojevi podijeljeni u dvije skupine (Slika 1): jednostavni 1,4-benzodiazepini (klordiazepoksid, diazepam, lorazepam) i heterociklični 1,4-benzodiazepini (aprazolam, midzolam i drugi).



Slika 1. Strukturne formule derivata jednostavnih 1,4- benzodiazepina

Osnovna struktura benzodiazepina prikazana je na Slici 2. Prisutnost elektronegativne skupine na C7 atomu benzodiazepinskog sustava nužna je za ekspresiju anksiolitičke aktivnosti. Elektronegativna skupina također aktivira benzenski prsten i doprinosi dodatnoj

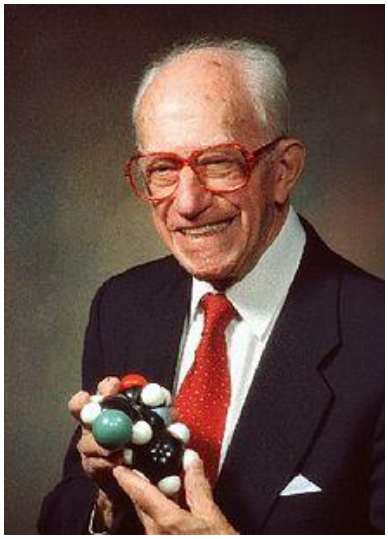
reznonantnoj stabilnosti. Fenilna skupina na C5 atomu povećava farmakološku aktivnost ovih spojeva. [1,4]



Slika 2. Općenita strukturna formula benzodiazepina

1.3. Otkriće benzodiazepina – od libriuma do diazepama

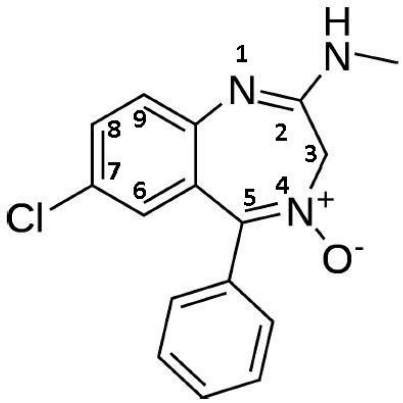
Sredinom prošlog stoljeća znanje o procesima koji se odvijaju u mozgu bilo je vrlo ograničeno, pa je sinteza novog terapeutskog lijeka koji utječe na centralni živčani sustav bila veliki izazov za kemičare. Lijekovi za smirenje koji su već bili na tržištu do kraja su istraženi i jedina preostala opcija bila je naći novu skupinu spojeva koji imaju sličnu biološku aktivnost. Farmaceutska tvrtka Hoffman-La Roche pokrenula je program istraživanja novih sredstava za smirenje u koji se uključio dr. Leo Sternbach (Slika 3.).



Slika 3. Dr. Leo Sternbach – kemičar koji je prvi sintetizrao Diazepam

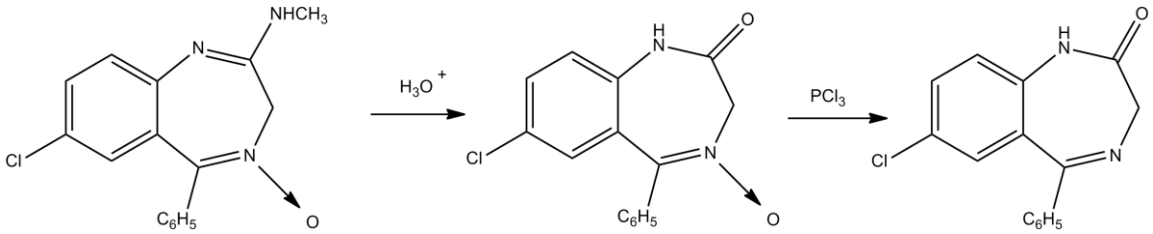
Sternbach i suradnici su 1957. godine sintetizirali spoj koji je nakon niza farmakoloških ispitivanja dao obećavajuće rezultate. Spoj 5-fenil-7-klor-2-metilamino-1,4-

benzodiazepin-4-oksid također je prošao i niz rigoroznih medicinskih i bioloških testova, te je pušten na tržište kao novi anksiolitik pod komercijalnim imenom Librium® (Slika 4.).



Slika 4. Strukturna formula libriuma

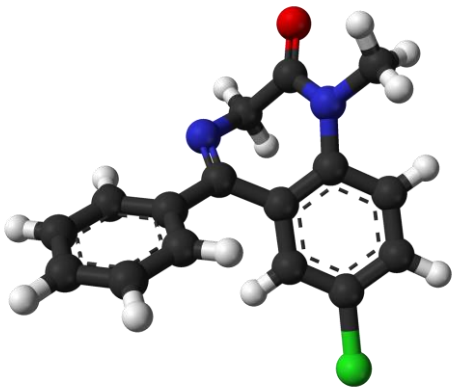
Problem kod libriuma bio je taj što je imao jako gorak okus, bio je izrazito higroskopan i nestabilan, pa su se daljnja istraživanja usmjerila ka pronalaženju drugog spoja iz iste skupine, ali poboljšanih svojstava. Librium je podvrgnut hidrolizi i produkt je farmakološki testiran. Rezultati su pokazali da dobiveni produkt hidrolize libriuma ima ista biološka svojstva kao i librium, te da mu se svojstva poboljšavaju uklanjanjem N-oksidnog dijela, dok se stabilnost spoja povećava uklanjanjem supstituenta na C2 atomu. (Shema 1.) Tako je došlo do otkrića diazepama (Slika 5).



Shema 1. Priprava diazepama hidrolizom

Diazepam je u kliničku praksu uveden 1963. godine nakon niza uspješnih bioloških i toksikoloških testiranja. Široj javnosti poznat je pod tržišnim nazivom Valium®. Od tada pa do danas sintetiziran je široki spektar 1,4-benzo- i hetero-diazepinona kojima je ispitana biološka aktivnost. Istraživanja u ovom području još su uvijek aktivna te su spojevi iz ove skupine i dan-danas jedna od najšire upotrebljavanih skupina lijekova.[1-3]

Diazepam je bio najprodavaniji lijek u SAD-u od 1969. do 1982., s vrhuncem prodaje 1973. godine kada je prodano preko 2,3 milijarde tableta. Jedan je od lijekova koji se najčešće prepisuju pacijentima i trenutno na tržištu postoji preko 500 različitih brandova. Prema listi esencijalnih lijekova, koju je izdala WHO, diazepam je jedan od najvažnijih lijekova potrebnih u osnovnim zdravstvenim sustavima (bolnice, ambulante). Psihijatri ga prepisuju kao kratkoročno rješenje protiv napetosti, a neurolozi za tretman nekih bolesti kao što su epilepsija, povećana spazmička aktivnost mišića i neki oblici pareze. Također se koristi kao učinkovit lijek protiv izrazito rijetkog sindroma ukočenosti (engl. *stiff-person syndrome*).

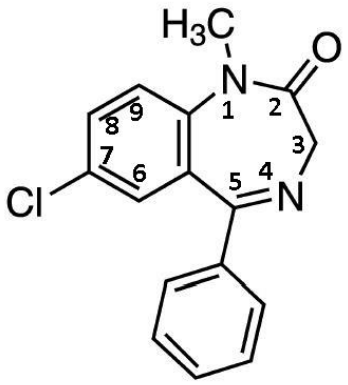


Slika 5. Prikaz trodimenzijske strukture diazepama (model pomoću kuglica i štapića)

§ 2. Diazepam

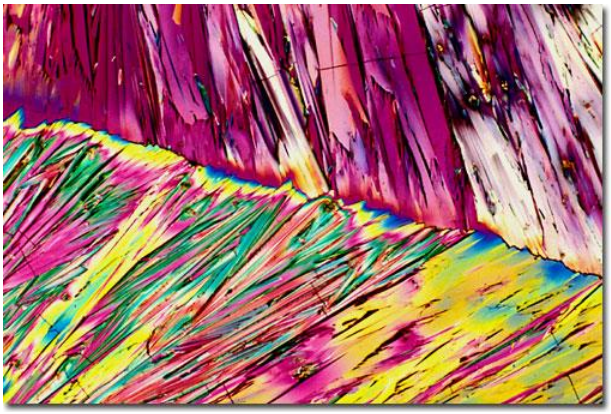
2.1. Nomenklatura i svojstva diazepama

Diazepam je trivijalni naziv za spoj čije je ime prema IUPAC-ovoj nomenklaturi 5-fenil-7-klor-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (Slika 5.). Spoj je na tržištu poznatiji pod nazivom Valium®, a kod nas pod nazivom Normabel®. Diazepam je anksiolitik iz skupine benzodiazepina, točnije jedan od najjednostavnijih derivata 1,4-benzodiazepin-2-ona.



Slika 6. Strukturna formula molekule diazepama

Čisti diazepam je bijela do svijetlo žuta kristalna supstancija (Slika 6.), bez mirisa, stabilna na zraku, jako slabo topiva u vodi (1 g/333 ml), ali dobro topiva u organskim otapalima (aceton, benzen, kloroform, dietil-eter, dimetilformamid i etanol). Vodena otopina diazepama ima neutralan pH (pH=7).[5] Rok trajanja tableta diazepama je pet godina, a intravenoznih otopina tri godine. Treba ga pohranjivati na sobnoj temperaturi, a njegove otopine treba čuvati od utjecaja svijetla i niskih temperatura. Plastika apsorbira diazepam, stoga se otopine ne smije čuvati u plastičnim bocama. Primijećeno je da ga apsorbiraju i cjevčice za infuziju kod čega apsorpcija ovisi o nekoliko faktora: temperatura, koncentracija otopine, brzina toka i duljina cjevčice.



Slika 6. Prikaz kristalića diazepama uvećanih polarizirajućim elektronskim mikroskopom[6]

Kao lijek ima jako dugo vrijeme poluživota u organizmu, prema podacima o zadržavanju u organizmu za prosječnu odraslu osobu vrijeme poluživota iznosi i do 100 sati. Distribucijsko vrijeme tablete je od 2 do 13 minuta.[6] Vrhunac farmakološke učinkovitosti započinje 15 min nakon uzimanja i traje do jednog sata. U vrlo visokom postotku veže se za proteine (96-99 %). Diazepam je vrlo dobro topljiv u lipidima i stoga se jako brzo i jednoliko distribuira po tijelu nakon primjene. Nakon apsorpcije redistribuira se do mišićnih tkiva i adipoznih tkiva.[3-5]

§ 3. Sinteza diazepama

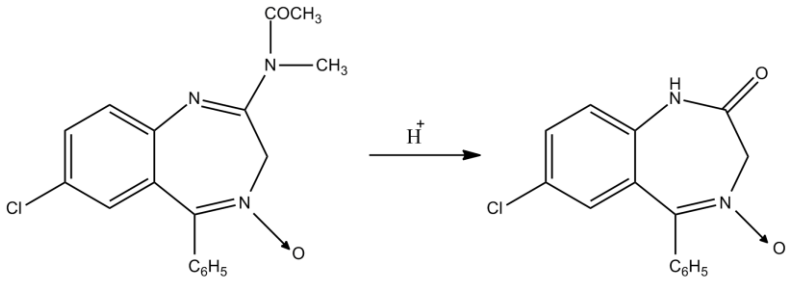
Tokom godina istraživanja otkriveni su mnogi načini priprave diazepama iz različitih polaznih tvari. To je i razlog zbog čega nakon isteka patenta 1985. godine na tržištu postoji više od 500 različitih brandova generičkog diazepama.

Kao polazne tvari za sintezu korišteni su razni organski spojevi koji su prevedeni do finalnog produkta različitim sintetskim putevima. U sklopu ovog završnog rada prikazani su neki od prvih načina sinteze diazepama.

3.1. Prvi način sinteze

Prva sinteza diazepama opisana je u radu L. Sternbacha i E. Reedera iz 1961. godine.[7] Autori su proučavajući kemiju 5-fenil-7-klor-*3H*-1,4-benzodiapin-2(1*H*)ona-4-oksida (**1-II**) i reakcije konverzije ovoga spoja u farmakološki aktivne benzodiazepine došli do jednoga od prvih načina sinteze diazepama.

Spoj **1-II** dobiven je hidrolizom 5-fenil-7-klor-2-metilacetamido-*3H*-1,4-benzodiazepin-4-oksida (**1-I**) u reakciji s razrijeđenom klorovodičnom kiselinom pri sobnoj temperaturi[7] (Shema 2.).

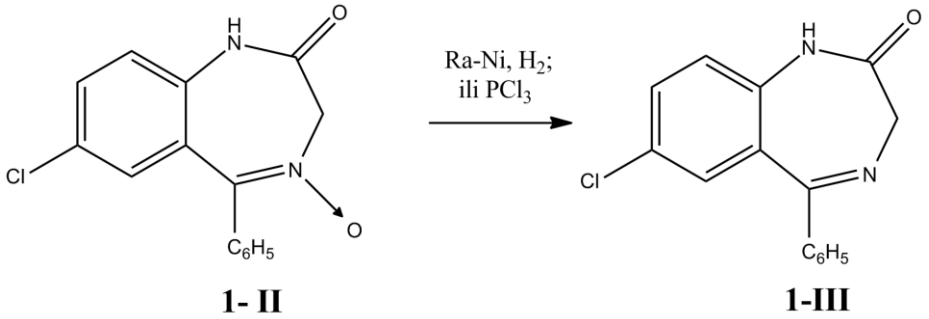


1-I **1-II**

Shema 2. Priprava spoja 1-II hidrolizom spoja 1-I

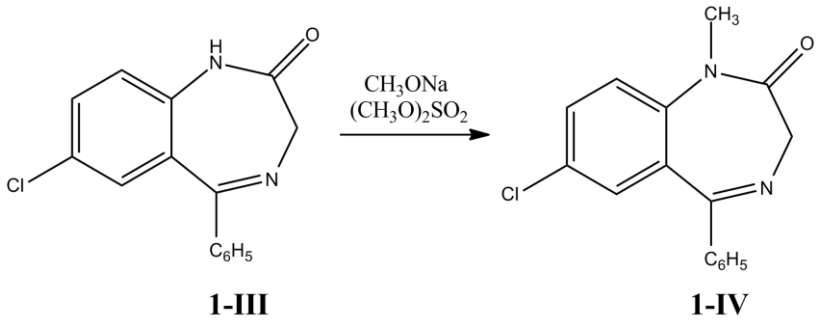
U sljedećem koraku spoj **1-II** otopljen je u dioksanu i podvrgnut hidrogeniranju uz prisutnost Raney-nikla pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi, te je dobiven 5-fenil-7-klor-3*H*-1,4-benzodiazepin-2(1*H*)-on (**1-III**). Spoj **1-III** iz spoja **1-II** se također može dobiti i redukcijom s PCl_3 u kloroformu uz refluks (Shema 3.).[7]

Raney nikal je fino usitnjeni oblik nikla koji služi kao prijenosnik vodika. Dobiva se tretiranjem Ni-Al legure jakom otopinom natrijevog hidroksida. Aluminij u leguri reagira i dolazi do nastanka plinovitog vodika koji ostaje unutar finog praha nikla. Raney-nikal je učinkovit katalizator kod hidrogeniranja spojeva, posebno se upotrebljava u kemiji aldehida i ketona za njihovu redukciju do alkohola. Raney-nikal je neselektivan reducens te će prilikom redukcije karbonilne skupine reducirati i dvostruke ugljik-ugljik veze ako su one prisutne u molekuli.[8]



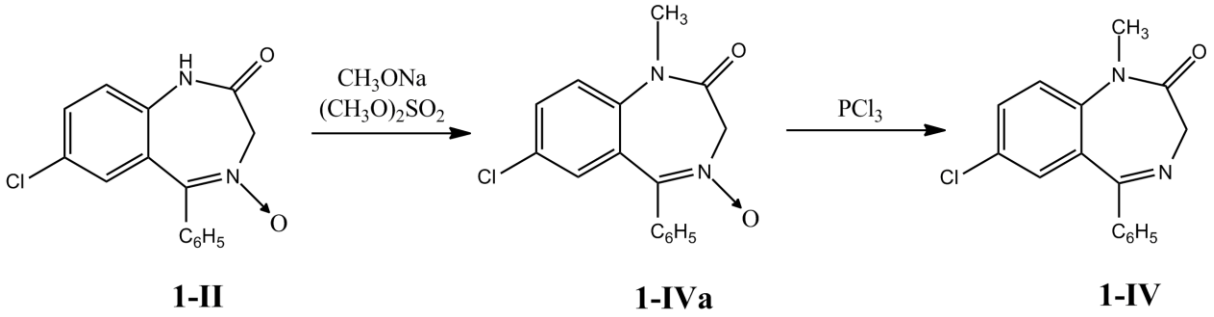
Shema 3.Priprava spoja 1-III hidrogeniranjem spoja 1-II

U sljedećem koraku spoj **1-III** se otopi u benzenu i u otopinu se doda natrijev metoksid. Nakon destilacije benzena kojom se ujedno ukloni i nastali metanol, u otopinu se doda dimetil-sulfat pri čemu uz zagrijavanje dolazi do metiliranja i nastanka 5-fenil-7-klor-1-metil-*2H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (**1-IV**), diazepama (Shema 4.).[7]



Shema 4. Priprava diazepama metiliranjem spoja 1-III

Osim na ovaj način, diazepam je u ovom istraživanju sintetiziran i drugim putem u kojem je spoj **1-II** najprije metiliran uz dodatak dimetil-sulfata, a potom reduciran. Nakon metiliranja reakcijska smjesa razrijeđena je dodatkom etera i petroletera pri čemu je došlo do nastanka kristalića spoja **1-IVa**, 5-fenil-7-klor-1-metil-*3H*-1,4-benzodiazepin-2(*1H*)-on-4-oksida. Spoj **1-IVa** reduciran je uz dodatak PCl_3. Nakon obrade reakcijske smjese koja je uključivala dodatak NaOH i ekstrakciju kloroformom, upareni ostatak otopljen je u diklormetanu iz kojeg je dodatkom male količine petroletera iskristalizirao spoj **1-IV**, odnosno diazepam (Shema 5.).[7]



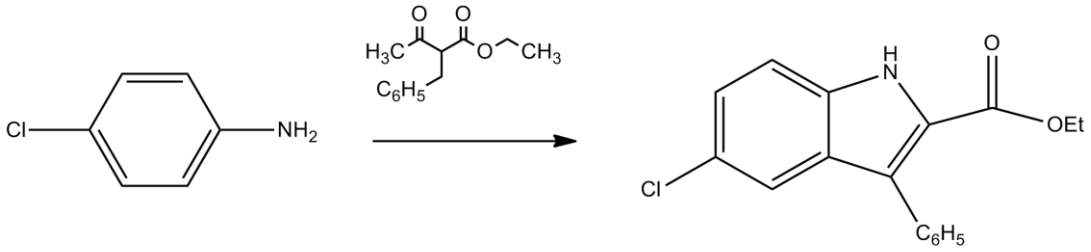
Shema 5. Priprava diazepama 1-IV iz spoja 1-II

Iskorištenje reakcije metiliranja spoja **1-III** do diazepama iznosi 50 %. Bolje iskorištenje imamo u drugom putu sinteze (od **1-II** do **1-IV** preko **1-IVa** produkta) i ono iznosi 63 %. U oba slučaja su dobiveni bezbojni pločasti kristalići s talištem pri 125-126 °C.

3.2. Drugi način sinteze

U ovom sintetskom postupku oksidacijom 2-aminometilindolnog derivata anhidridom kromne kiseline u ledenoj octenoj kiselini, dobiven je diazepam uz visoko iskorištenje od 78,8 %. Sve reakcije opisane u ovom postupku odvijaju se pri sobnoj temperaturi i ne dolazi do stvaranja nusprodukata.[9]

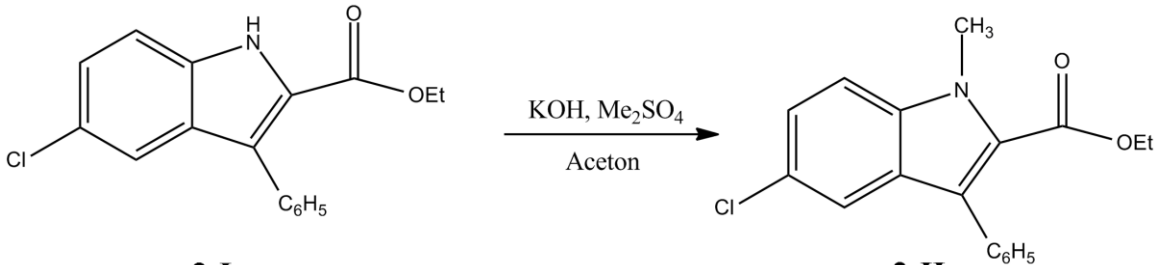
Kao početna supstanca koristi se *p*-kloranilin koji u reakciji s etil-2-benzilacetoacetatom daje etil-3-fenil-5-kloro-1*H*-indolkarboksilat, **2-I** (Shema 6.)[1,9]



2-I

Shema 6. Reakcija priprave početnog spoja 2-I iz* p*-kloroanilina i etil-2-benzilacetoacetata

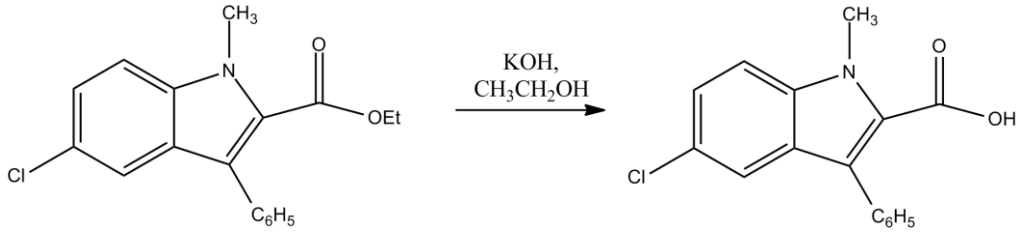
Smjesa spoja **2-I** i KOH otopi se u acetonu, te se u nju uz miješanje doda dimetil-sulfat kao sredstvo za metiliranje. Tako pripravljena smjesa zagrijava se jedan sat uz refluks nakon čega se otapalo upari, a ostatak ekstrahira benzenom. Nakon uparavanja benzena zaostali kristali spoja **2-II** (3-fenil-5-klor-1-metilindolkarboksilat-2-etilester), prekristaliziraju se iz etanola i isperu vodom (Shema 7.)[9]



2-I **2-II**

Shema 7. Priprava spoja 2-II metiliranjem spoja 2-I

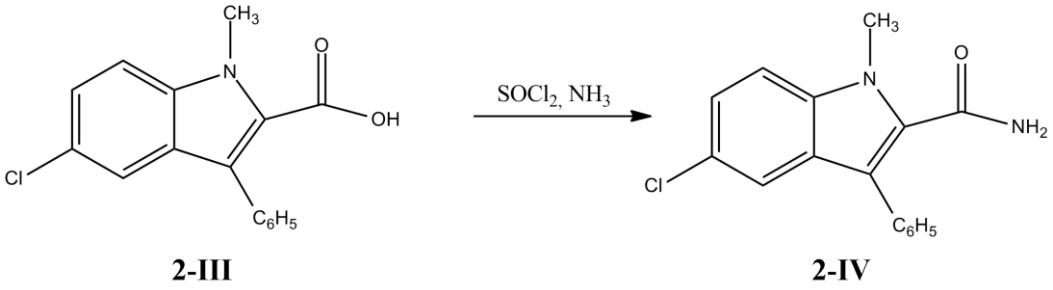
U sljedećem koraku provedena je bazna hidroliza spoja **2-II** dodatkom etanolne otopine KOH. Reakcijska smjesa zagrijavana je uz refluks dva sata. Nakon uparavanja otapala u tikvici zaostaje smeđi talog koji je otopljen u vodi i zagrijavan uz dodatak klorovodične kiseline do nastanka bijelog taloga 3-fenil-5-klor-1-metilindol-2-karboksilne kiseline, **2-III.** Talog se profiltrira i osuši (Shema 8.)[9]



2-II **2-III**

Shema 8. Priprema spoja 2-III baznom hidrolizom spoja 2-II

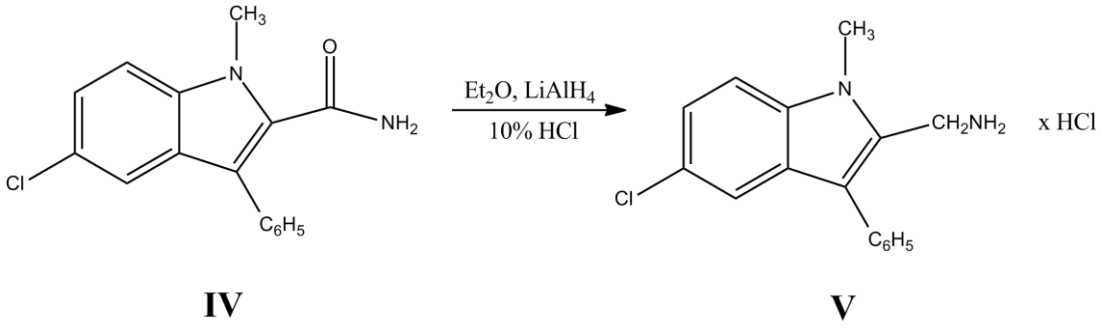
U sljedećem koraku karboksilnu kiselinu **2-III** potrebno je prevesti u amid. Karboksilna se kiselina najprije dodatkom tionil-klorida prevodi u reaktivniji derivat, kiselinski klorid, koji zatim reakcijom nukleofilne supstitucije uz amonijak kao nukleofil daje odgovarajući primarni amid.[8] Reakcija s tionil-kloridom provodi se u benzenu uz zagrijavanje, a nakon obrade reakcijske smjese u nju se uvodi plinoviti amonijak pri niskoj temperaturi. Nakon nekog vremena primijećeno je izdvajanje kristala 3-fenil-5-klor-1-metil-indol-2-karbamida, **2-IV** (Shema 9.).[9]



2-III **2-IV**

Shema 9. Priprava amida 2- IV iz karboksilne kiseline 2-III

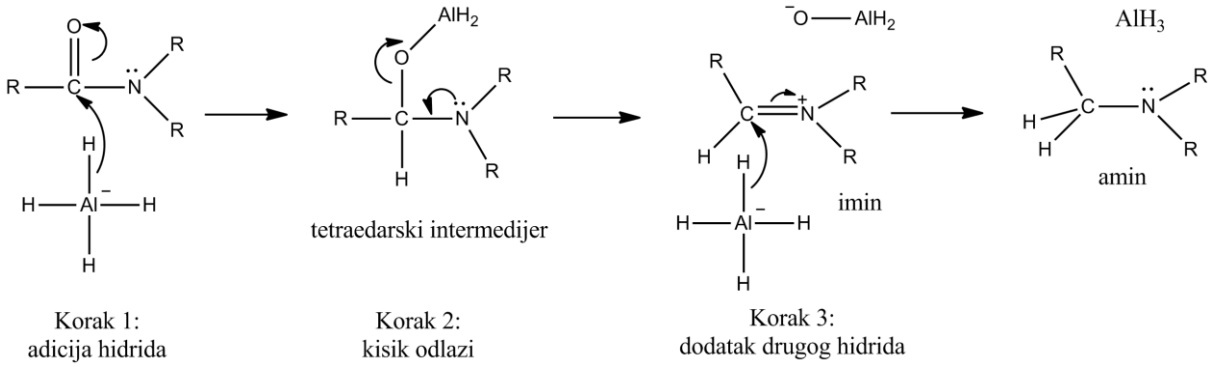
Za pripravu 3-fenil-5-klor-1-metil-2-aminometil-indol hidroklorida (**2-V**), spoja sljedećeg koraka sinteze, potrebno je u suhom eteru otopiti litijev aluminijhidrid i u otopinu polagano dodavati spoj **2-IV**. Smjesa se zagrijava uz refluks 4 sata. Nakon zagrijavanja, smjesa se ekstrahira 10 %-tnom otopinom klorovodične kiseline i pri tom dolazi do nastanaka bezbojnih igličastih kristala spoja **2-V**. Kristali se odvoje i prekristaliziraju iz etera (Shema 10.)[9]



IV **V**

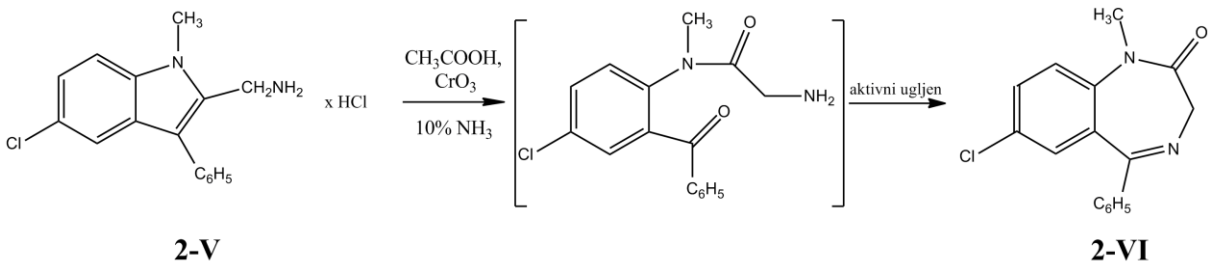
Shema 10. Priprava amina2-V redukcijom amida 2-IV

Litijev aluminijhidrid je anorganski spoj kemijske formule $LiAlH_4$. Ovaj kompleksni hidrid upotrebljava se kao redukcijsko sredstvo u organskim sintezama, posebice za reakcije redukcije estera, karboksilnih kiselina i amida. Spoj je krutina koja iznimno burno reagira s vodom i alkoholima, pri čemu dolazi do otpuštanja plinovitog vodika. Litijev aluminijhidrid reducira amide do amina, u ovoj reakciji imamo primjer redukcije primarnog amida do primarnog amina. Mehanizam redukcije primjer je nukleofilne acilne supstitucije, gdje hidridni ion nukleofilno napada karbonilnu skupinu i formira tetraedarski međuprodukt. Atom kisika iz karbonilne skupine u kompleksu s aluminijem dobra je izlazna skupina, znatno bolja od amidne, $–NR_2^-$. Odlaskom atoma kisika nastaje imin koji se brzo reducira do amina (Shema 11.).[8]



Shema 11. Općeniti prikaz mehanizma reakcije redukcije amida u amin

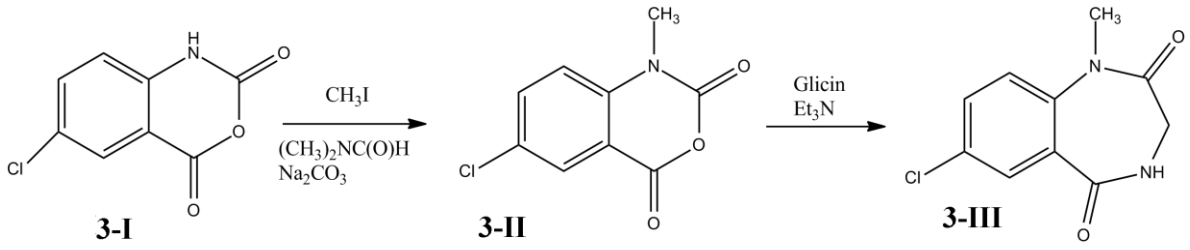
U posljednjem koraku ove sinteze amin **2-V** se oksidacijom uz dodatak kromne kiseline u visokom prinosu (70 %) i bez nastanka nusprodukata preko amida OZNAKA prevodi u diazepam. Pri sobnoj temperaturi, vodena otopina anhidrida kromne kiseline (CrO_3) postepeno se dokapava u smjesu amina **2-V** i ledene octene kiseline, te se tako pripravljena suspenzija miješa 12 sati. Potom se reakcijska smjesa ohladi na temperaturu od 10 °C i postepeno dokapava u 10 %-tnu otopinu amonijaka. Tako pripravljena smjesa ekstrahira se tetraklormetanom. Nakon sušenja smjesa se 10 minuta miješa s aktivnim ugljenom, potom se profiltrira, ponovno ekstrahira s tetraklormetanom i osuši. Prekristalizacijom ostatka iz izopropanola dobiju se svijetlo žuti kristalići diazepama (**2-VI**) visoke čistoće (Shema 12.).[10]



Shema 12. Priprava diazepama (2-VI) oksidacijom amina 2-V i redukcijom nastalog međuprodukta

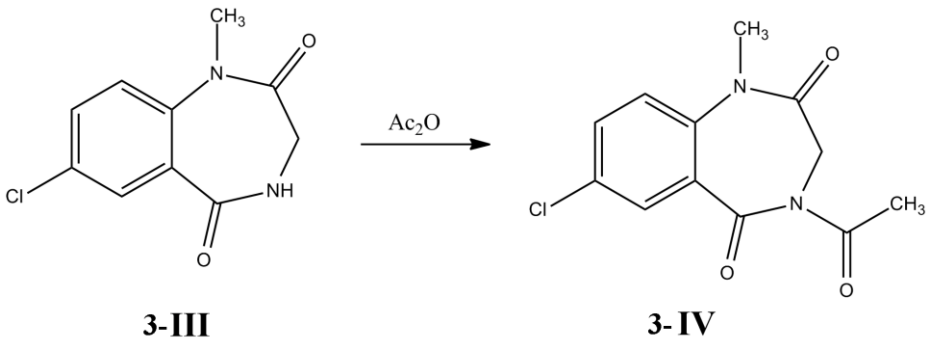
3.3. Treći način sinteze

U ovoj sintezi kao početna tvar korišten je 6-klor-1*H*-3,1-benzoksazin-2,4-dion (**3-I**). Metiliranjem spoja **3-I** s metil-jodidom uz prisutnost dimetilforamida kao otapala i natrijevog karbonata dobiven je spoj 6-klor-*N*-metil-1*H*-3,1-benzoksazin-2,4-dion (**3-II**). Iz spoja **3-II** do spoja 7-klor-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (**3-III**) može se doći na više načina. Ovdje opisana sinteza je ona koja je dala najveće iskorištenje za ovaj korak (92 %). Priređena je vodena otopina fino usitnjenih kristala spoja **3-II**, glicina i trietilamina koja je miješana na sobnoj temperaturi 5 sati. U smjesu je potom dodana ledena octena kiselina i sve je zagrijavano uz refluks 4,5 sata. Suvišak octene kiseline uklonjen je na rotavaporu, uljasti ostatak otopljen u eteru pri čemu je došlo do kristalizacije i dobiveni su žuti kristali spoja **3-III** (Shema 13.)[10]



Shema 13. Priprava spoja 3-III iz 3-I

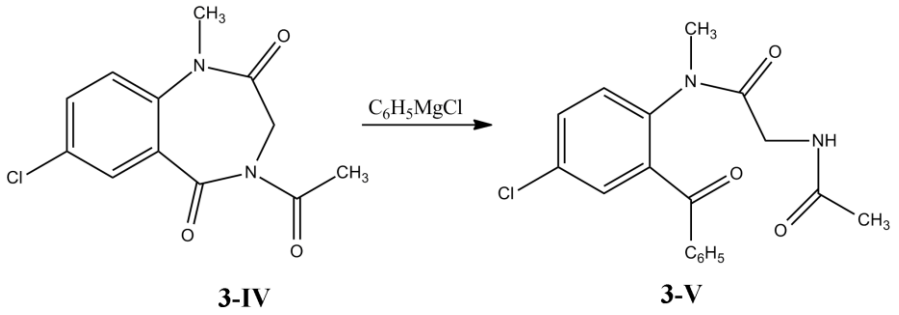
U sljedećem koraku provedena je zaštita dušikovog atoma amidne skupine reakcijom s acetanhidridom. Smjesa spoja **3-III** i acetanhidrida zagrijavana je uz refluks 2,5 sata. Stajanjem preko noći došlo je do kristalizacije. Nakon filtriranja kristala, filtrat je dalje podvrgnut hidrolizi i prekristalizaciji iz acetanhidrida. Ovim reakcijama (Shema 14.) dobiven je 4-acetil-7-klor-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (**3-IV**).[10]



Shema 14. Priprava spoja 3- IV acetiliranjem spoja 3-III

Kristalići spoja **3-IV** samljeveni su u fini prah i otopljeni u tetrahidrofuranu. U tako pripremljenu otopinu je uz polagano miješanje, pri sobnoj temperaturi, polagano dodavan fenilmagnezijev klorid. Tijekom dodavanja u smjesu vrh šprice kojom je dodavan

Grignardov reagens bio je uronjen ispod površine otopine. Tijekom miješanja i dodavanja reagensa otopina je poprimila crvenu boju. Otopina je ostavljena da se miješa još 1,5 sat nakon što je dodavanje reagensa završeno. Tijekom tog vremena crvena boja otopine je posvijetlila i postepeno prešla u žuto obojenje. Iz reakcijske smjese potom je pročišćen i izoliran produkt 5-klor-2-(acetouroilmetilamino)benzofenon (**3-V**) (Shema 15.).[10]



3-IV **3-V**

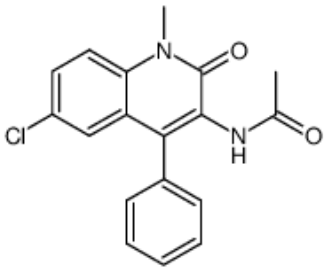
Shema 15. Priprava spoja 3-V iz spoja 3-IV Grignardovom reakcijom

Grignardova reakcija je organometalna kemijska reakcija u kojoj se alkil-, vinil- ili aril-magnezijevi halogenidi (tzv. Grignardovi reagensi) vežu na karbonilnu skupinu aldehida ili ketona. U ovoj reakciji dolazi do stvaranja ugljik-ugljik veza, koje su važne za produljenje ugljikovodičnog lanca. Grignardovi reagensi su po svojim svojstvima slični organolitijevim reagensima, obje skupine reagensa su jaki nukleofili i mogu stvarati nove ugljik-ugljik veze. Grignardov reagens u reakciji djeluje kao nukleofil, napada elektrofilni atom ugljika iz karbonilne skupine. Adicijom Grignardova reagensa na karbonilnu skupinu dolazi do nastanka šesteročlanog prstena koji predstavlja prijelazno stanje u reakciji (Shema 16.).[8]

U ovom stupnju sinteze, ukoliko se reakcijsku smjesu spoja **3-IV** predugo miješa ili zagrijava, uz navedeni produkt **3-V** dolazi do nastanka nusprodukta 3-acetilamino-4-fenil-6-klor-1-metilkinol-2-ona koji nastaje ciklizacijom (Slika 7.).

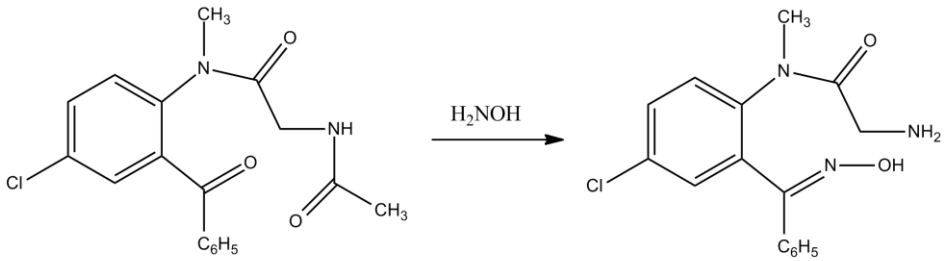


Shema 16. Općeniti prikaz mehanizma Grignardove reakcije[21]



Slika 7. Strukturna formula nusprodukta Grignardove reakcije 3-acetilamino-4-fenil-6-klor-1-metilkinol-2-ona

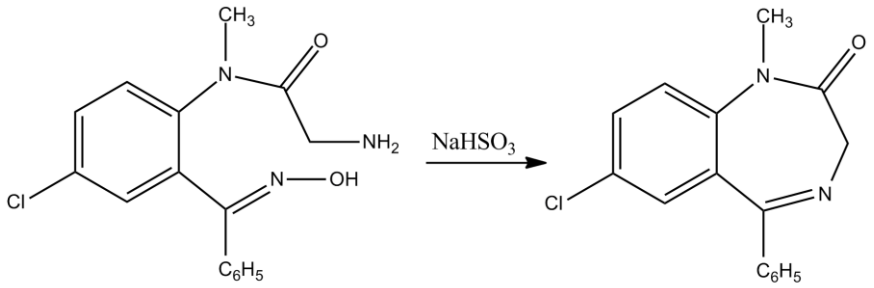
U nastavku sinteze čvrsti **3-V** i hidroksilamin hidroklorid zagrijavani su 45 sati u piridinu u struji dušika na temperaturi od 70 °C. Nakon uparavanja piridina, ostatak otopine podvrgnut je ekstrakciji kako bi se dobila čista otopina iz koje spontano kristalizira oksim 2-(glicilmetilamino)-5-klorbenzofenon (**3-VI**) (Shema 17.).



3-V **3-VI**

Shema 17. Priprava oksima 3-VI reakcijom ketona 3-V i hidroksilamina

Kruti spoj **3-VI** i $NaHSO_3$ se otope u smjesi vode i alkohola i otopina se zagrijava uz refluks 12 sati pri čemu se spoj **3-VI** deaminira. Nakon toga većina je alkohola uparena, a zaostala smjesa ekstrahirana eterom. Dobivena narančasto-žuta otopina počinje kristalizirati nakon što se u nju ubaci klica čistog diazepama (Shema 18.).[10]



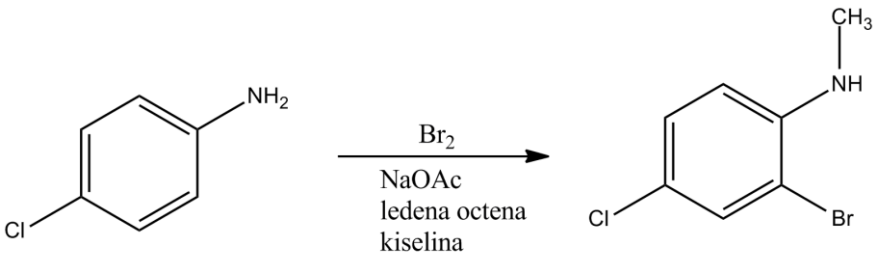
3-VI **3-VII**

Shema 18. Priprava diazepama deaminiranjem spoja 3-VI

3.4. Četvrti način sinteze

U ovoj sintezi primjenjuje se karbonilacija katailizirana paladijem. Takav način karbonilacije aril- i vinil- halogenida korisna je metoda kojom se mogu sintetizirati heterociklični spojevi kao što su benzolaktami, benzolaktoni, ciklični imidi kao i α-metilenski laktami i laktoni. Zanimljivost ovog postupka je da se četvero, petero, šestero i sedmeročlani laktami i laktoni mogu jednostavno sintetizirati iz polaznih ugljikovodika s odgovarajućim brojem C-atoma.[11] Općenito pojam karbonilacija označava reakciju u kojoj se uvodi ugljikov monoksid u organske ili anorganske supstrate. Produkti karbonilacije su spojevi koji sadrže C=O funkcijsku skupinu (aldehidi, karboksilne kiseline, esteri...).

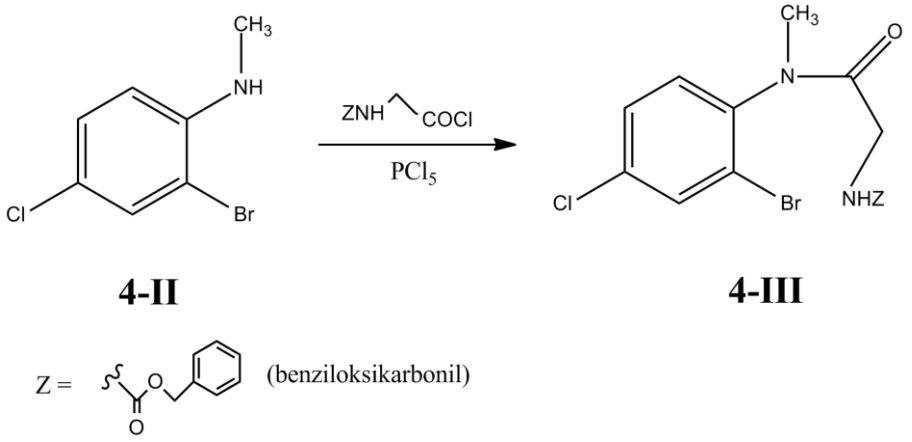
U smjesu 4-klor-*N*-metilanilina (**4-I**), natrijevog acetata i ledene octene kiseline polagano je dodavana otopina broma u ledenoj octenoj kiselini. Smjesa je pri sobnoj temperaturi miješana jedan sat i potom je uklonjeno otapalo. Nakon procesa ispiranja, ekstrakcije benzenom i sušenja, benzen je uparen, a ostatak pročišćen kromatografijom na silika-gelu (eluens *n*-heksan). Kao produkt je dobivena crvena uljasta tvar, odnosno 2-brom-4-klor-*N*-metilanilin (**4-II**) (Shema 19.)[11]



4-I **4-II**

Shema 19. Priprava jednostavnih početnih spojeva za sintezu diazepama

U sljedećem koraku u suspenziju *N*-(benziloksikarbonil)glicin-klorida (Z-Gly-Cl) u bezvodnom eteru dodan je fosforov pentaklorid pri sobnoj temperaturi. Otopina je nakon jednosatnog miješanja ukoncentrirana, ostatak otopljen u benzenu i dodan ohlađenoj (0 °C) otopini spoja **4-II** u diklormetanu. Smjesa je miješana jedan sat pri sobnoj temperaturi, a nakon postupaka pročišćavanja i sušenja dobiven je 2-brom-*N*-[*N*-(benziloksikarbonil)glicil]-4-klor-*N*-metilanilin (**4-III**) (Shema 20.)[11]



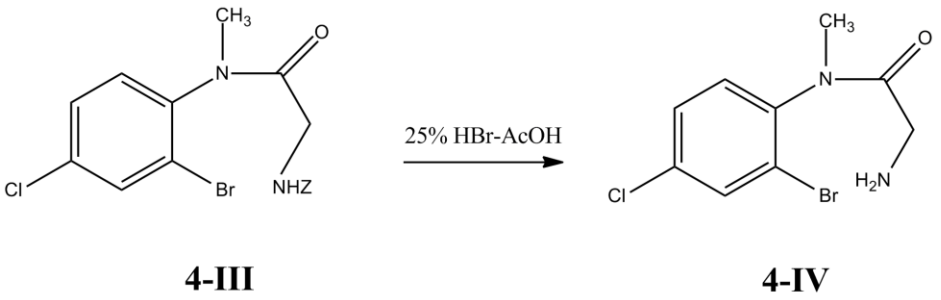
4-II **4-III**

Shema 20. Priprava amida 4-III iz amina 4-II i Z-Gly-Cl

Benziloksikarbonil (oznaka Cbz ili Z) je karbamat koji se često koristi u organskoj sintezi kao zaštitna skupina amina. Glavna primjena mu je zaštita amino-skupina od reakcija sa elektrofilima, a uklanja se reakcijom katalitičkog hidrogeniranja ili tretiranjem spoja bromovodičnom kiselinom pri čemu nastaje nestabilna karbaminska kiselina koja se raspada do amonijaka. U ovoj reakciji amino-skupina glicina je zaštićena da ne bi došlo do nastanka peptidne veze između dvije molekule glicina.

U nastavku je u otopinu spoja **4-III** u diklormetanu dodana 25 %-tna bezvodna HBr u otopini octene kiseline radi uklanjanja benziloksikarbonilne zaštite amino-skupine. Otopina je mješana na sobnoj temperaturi 1 sat i potom uparena na rotovaporu. Smjesa zaostala u

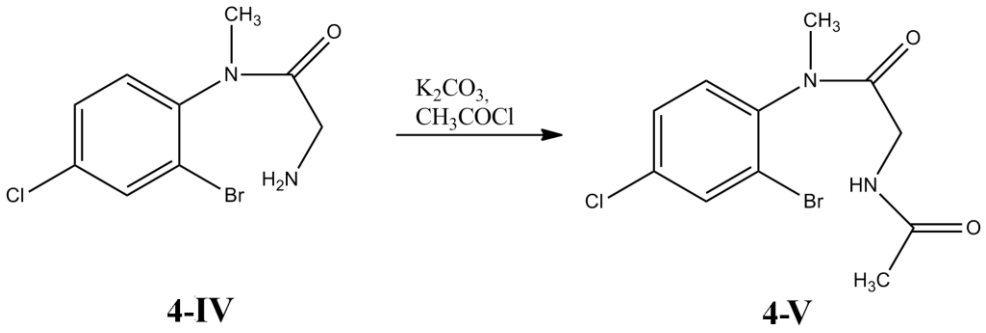
tikvici otopljena je u minimalnoj količini vode i isprana s eterom kako bi se uklonio benzil-bromid. Vodena faza zalužena je 10 %-tnom vodenom otopinom kalijevog karbonata i ekstrahirana etil-acetatom. Organska faza je osušena iznad bezvodnog natrijevog sulfata, a nakon sušenja i uparavanja otapala dobiven je žuti uljasti produkt 2-brom-4-klor-*N*-glicil-*N*-metilanilin (**4-IV**) (Shema 21.).[11]



4-III **4-IV**

Shema 21. Priprava spoja 4-IV iz spoja 4-III uklanjanjem zaštitne skupine

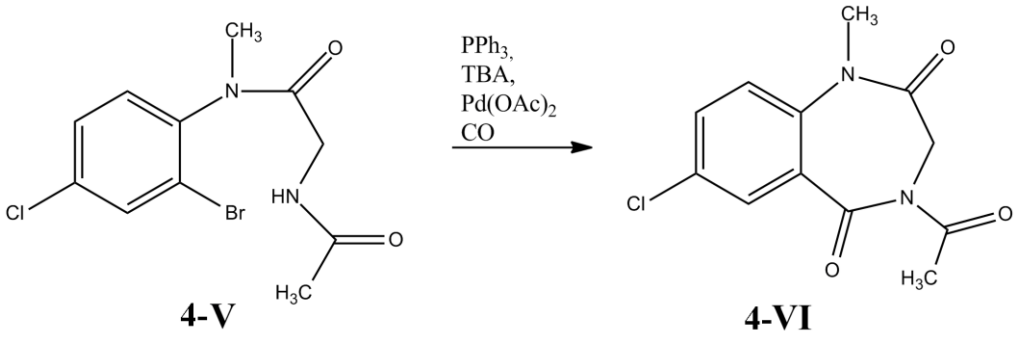
U otopinu spoja **4-IV** i kalijevog karbonata u diklormetanu ohlađenu na 0 °C dodan je acetil-klorid. Otopina se miješa 1,5 sat, nakon čega je produkt pročišćen iz smjese ekstrakcijom i prekristalizacijom iz etera. Ovim postupkom dobiveni su bezbojni listićasti kristalići *N*-(*N*-acetilglicil)-2-brom-4-klor-*N*-metilanilina (**4-V**) (Shema 22.).[11]



4-IV **4-V**

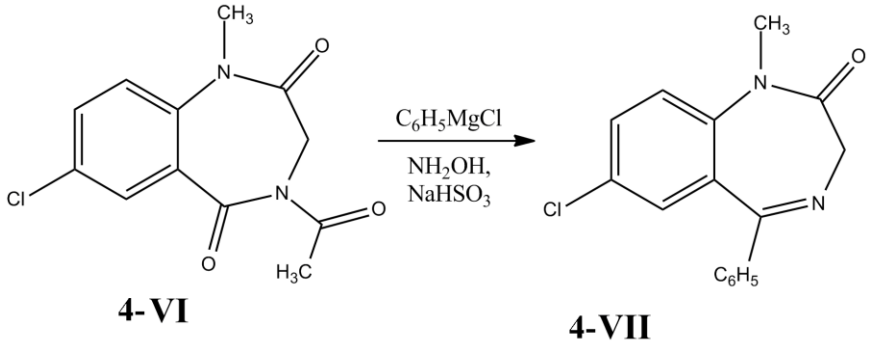
Shema 22. Priprava spoja 4-V iz spoja 4-IV acetiliranjem

U predzadnjem koraku pomiješani su spoj **4-V**, trifenil-fosfin, tri-*n*-butilamin (TBA) i paladijev acetat, te otopljeni u heksametilfosforamid (HMPA) kao otapalu. Otopina je zagrijavana na 100 °C u struji ugljikova monoksida pod tlakom od 5 atm 40 sati. Nakon ispiranja s 10 %-tnom otopinom klorovodične kiseline, ekstrahiranja, sušenja i uklanjanja otapala, zaostala uljasta smjesa pročišćena je kromatografijom na silika-gelu (eluens: *n*-heksan – aceton = 1:1). Nakon prekristalizacije iz acetona dobiveni su bezbojni listići *N*-acetil-3,4-dihidro-7-klor-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (**4-VI**) (Shema 23.).[11]



Shema 23. Priprema spoja 4-VI iz spoja 4-V karbonilacijom kataliziranom paladijem

Iz spoja **4-VI** je sintetiziran diazepam (**4-VII**) na način na koji je opisano u zadnja tri koraka u trećem načinu sinteze (Shema 24. i str. 22 i 23).

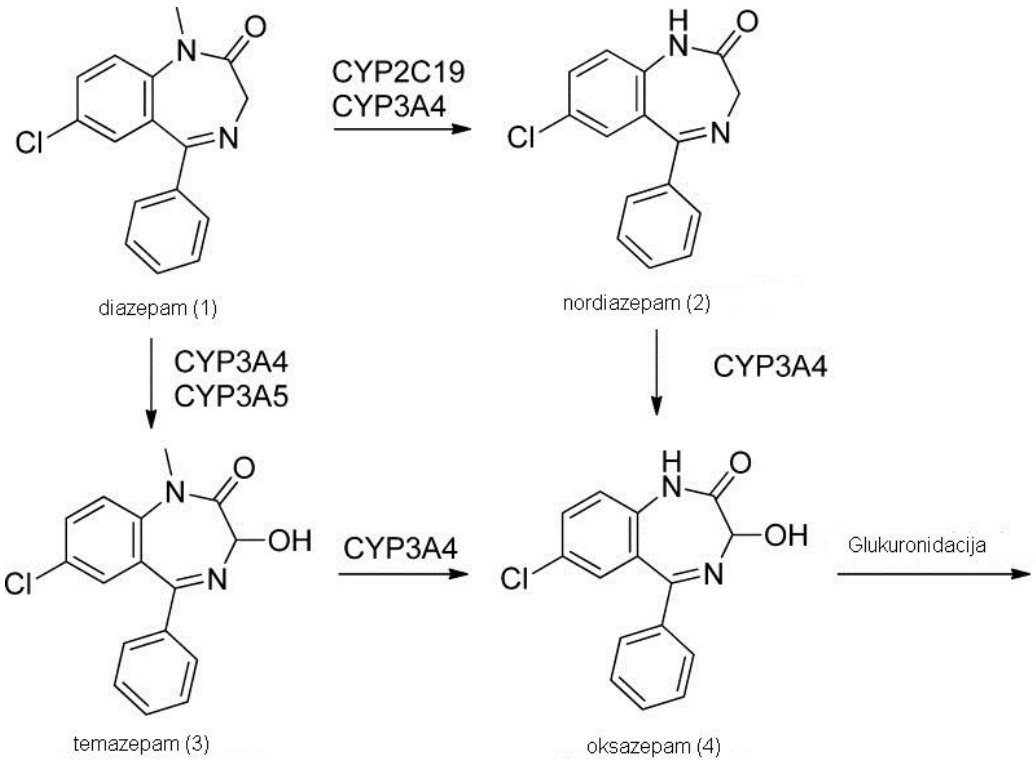


Shema 24. Sažeti prikaz reakcija kojima iz spoja 4-VI nastaje diazepam

§ 4. Metabolizam diazepama

Diazepam je tvar koja je topljiva u lipidima i lako prodire u centralni živčani sustav, također je izrazito biodostupan i široko rasprostranjiv po tijelu. Ustaljene koncentracije u organizmu se postižu tijekom redovite primjene nakon 5-14 dana. Razgradnja se odvija nakon apsorpcije u adipoznim tkivima i u mišićima.

Diazepam se izrazito dobro metabolizira u jetri uz pomoć jetrenih enzima CYP450 nakon čega slijedi proces glukuronidacije (Shema 25.). Glukuronidacija je metabolički proces koji se najčešće odvija u jetri. Sastoji se od prijenosa glukuronske kiseline koja je vezana kao UDP-glukuronska kiselina na određeni supstrat enzimom UDP-glukuronozil-transferazom. Ovaj proces služi organizmu kako bi supstrate pojedinih metaboličkih puteva učinio bolje topljivima u vodi.



Shema 25. Metabolizam diazepama uz djelovanje CYP450 enzima

Obično se diazepam (1) *N*-demetilira uz pomoć enzima CYP3A4, CYP2C19 i CYP3A5 pri čemu nastaje nordiazepam (2). Potom se nordiazepam na mjestu C3 hidroksilira, pri čemu nastaje oksazepam (4). Također je otkriveno da hidroksiliranjem diazepama nastaje temazepam (3), iz kojeg *N*-demetiliranjem nastaje oksazepam koji ulazi u proces glukuronidacije. U urinu pacijenata pronađeni su i tragovi nerazgrađenog diazepama, ali usprkos tome gotovo pa cijela početna doza se razgrađuje i izlučuje iz organizma u obliku metabolita.

Primarni aktivni metabolit je nordiazepam, dok se temazepam i oksazepam uklanjaju istom brzinom kojom se i proizvode. Zbog svog duljeg vremena poluživota (50-120 h) nordiazepam se akumulira u tijelu tijekom redovite primjene lijeka, a ustaljena koncentracija se postiže nakon tri tjedna primjene.

Glavni utjecaj na metabolizam diazepama imaju CYP enzimi: CYP2C19 i izoforme CYP3A. Neka istraživanja pokazuju da je diazepam bolji supstrat za CYP2C19 enzim (Slika 8.). Također je pokazano da inhibitori za CYP2C19 usporavaju brzinu razgradnje diazepama i nordiazepama.[12,14]



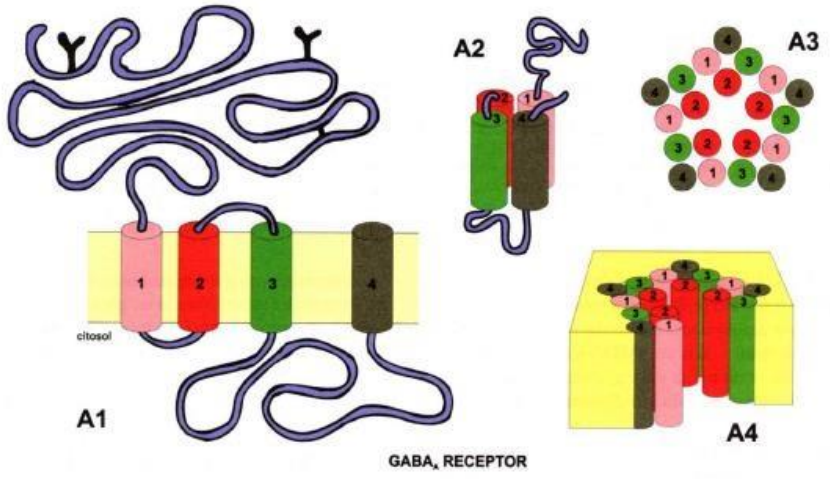
Slika 8. Prikaz strukture enzima CYP2C19 [13]

§ 5. Benzodiazepini i GABA$_A$ receptori

Diazepam i nordiazepam su definirali povijesni „benzodiazepiniski receptor“, koji je tek kasnije proučavanjem vezanja na receptore definiran kao ionotropski kloridni kanal receptora γ-aminomaslačne kiseline tipa A (GABA$_A$ kloridni kanal). Uz GABA$_A$ receptor diazepam se veže i na Na^+-naponske kanale, te se ta pojava povezuje s nekim njegovim antikonvulzivnim svojstvima. Diazepam je u istraživanjima provedenim na štakorima pokazao aktivnost kao blokator neuronskih Ca^{2+}-naponskih kanala. Tu je također utvrđeno i da se veže na jedinstveni benzodiazepinski receptor (tzv. „periferni benzodiazepinski receptor“) za koji se kasnijim istraživanjima pokazalo da se radi o translokacijskom proteinu (18 kDa) lokaliziranom u mitohondrijskoj membrani. U provedenim istraživanjima na miševima dokazano je da diazepam inhibira otpuštanje acetilkolina u mišjem hipokampusu, smanjuje proces recikliranja histamina i djeluje kao supresor za otpuštanje prolaktina.[12, 15]

Unatoč svim nabrojanim veznim mjestima diazepama, glavno i farmakološki bitno mjesto jest ono na GABA$_A$ receptorima, gdje djeluje kao pozitivan alosterički modulator. Kao takav nema utjecaj na razinu GABAe i veže se na alosterički modulirano mjesto (tzv. „benzodiazepinsko vezno mjesto“) što ga razlikuje od ostalih liganada (GABA, barbituati, blokatori kanala...).[2, 12, 15,16]

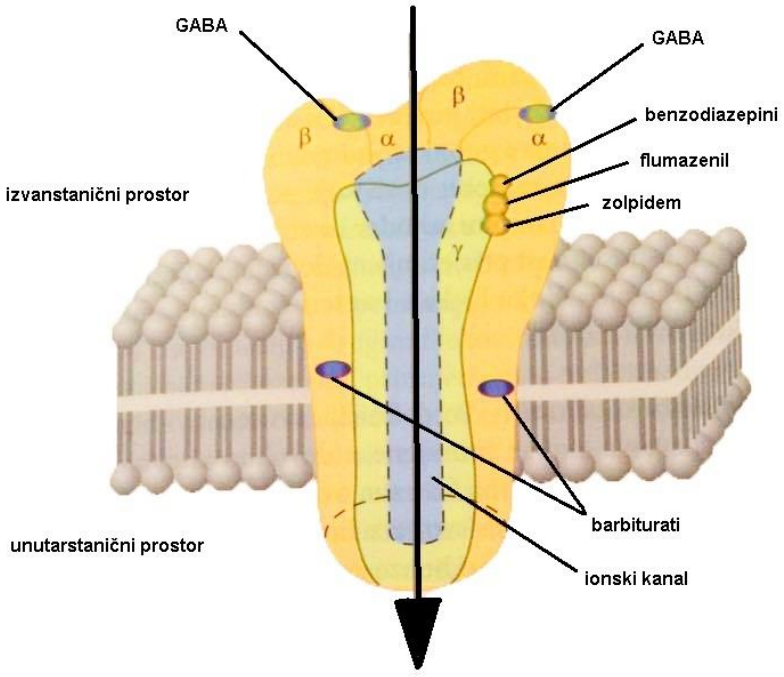
GABA$_A$ receptori su ligandom regulirani kloridni kanali koji se aktiviraju u prisutnosti GABAe, glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu. Smješteni su uglavnom u sinaptičkom prostoru, većinom u postsinaptičkom, ali ih nalazimo i u perisinaptičkom dijelu. Funkcionalni receptor sastoji se od pet podjedinica, koje pripadaju jednoj od sedam obitelji; α, β, γ, δ, ε, π i θ. Mnoge od ovih pod jedinica postoje u obliku izoformi, primjerice α1-6, β1-3 i γ1-3. U centralnom živčanom sustavu većina GABA$_A$ receptora (~43 %) sastavljena je od α1, β2 i γ2 podjedinica, u omjeru 2α : 2β : 1γ. Svaka od podjedinica sastoji se od 4 transmembranske domene (TMD; prikazane kao A1 na Slici 9.) raspoređene u specifičnu prostornu konfiguraciju (A2), tako da TMD pod brojem dva iz svake podjedinice sudjeluje u oblikovanju stijenke ionskog kanala (prikazani kao A3 i A4 na Slici 9.).



Slika 9. Prikaz strukture GABA$_A$ receptora. A1 prikazuje 4 transmembranske domene (TMD), A2 prikazuje konfiguraciju koju zauzimaju TMD, A3 i A4 prikazuju TMD koje tvore stijenke ionskog kanala

GABA$_A$ receptor ima 4 osnovna konformacijska stanja: otvoreno, zatvoreno, blokirano i desenzitizirano. Na temelju novijih istraživanja predložen je model GABA$_A$ receptora prema kojem receptor posjeduje dva vezna mjesta za GABA, tri otvorena stanja, 10 različitih zatvorenih stanja i jedno desenzitizirano stanje. Različiti lijekovi i drugi spojevi modificiraju funkciju GABA$_A$ receptora tako što djeluju na pojedinačna stanja receptora (primjerice produlje ili skrate njihovo trajanje, smanje ili povećaju učestalost pojave tih stanja) ili pak djeluju na prelazak iz jednog konformacijskog stanja u drugo tako da ih pospješuju ili blokiraju. Benzodiazepini povećaju učestalost otvorenog stanja receptornog kanala, a da pri tom ne mijenjaju niti njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala.[2,15]

Benzodiazepini se na GABA$_A$ receptor vežu u džep koji tvore α i γ podjedinica. Pokazano je da su za benzodiazepinsku aktivnost od izuzetne važnosti histidinski ostaci (H101) unutar α1 podjedinice i homologni ostaci unutar α2, α3 i α5 podjedinica (konkretno H101, H126 i H105). GABA$_A$ receptori koji sadže α4 i α6 izomorfne podjedinice nisu osjetljivi na benzodiazepine jer u aktivnom mjestu sadrže argininski ostatak (Slika 10.).[16]



Slika 10. GABA$_A$ receptor. Označena su pojedina vezna mjesta za GABAu i benzodiazepine. Dvije molekule GABA vežu se simultano na dva mjesta između α i β podjedinica, dok se benzodiazepini vežu u džep između α i γ podjedinice

GABA$_A$ receptori koji sadrže α1 podjedinicu zaslužni su za sedativna svojstva, pojavu anterogradne amnezije i antikonvulzivnih svojstava diazepama. GABA$_A$ receptori koji sadrže α2 podjedinicu zaslužni su za anksiolitične reakcije i veliki broj miorelaksirajućih svojstava. GABA$_A$ receptori koji sadrže α3 i α5 podjedinice pridonose miorelaksirajućim svojstvima.

Posljednja istraživanja pokazala su da su GABA$_A$ receptori koji sadrže $\alpha 1$ podjedinicu najzaslužniji za adiktivna svojstva benzodiazepina.[16]

§ 6. Diazepam u medicini

6.1. Uporaba

Diazepam se uglavnom upotrebljava za tretiranje napetosti, nesanice i kod simptoma odvikavanja od alkohola i droga. Također se upotrebljava i kao sredstvo za smirenje i opuštanje prije nekih medicinskih pregleda (npr. endoskopija). Intravenozno se uzima za tretiranje epilepsije, no jako se rijetko upotrebljava za dugotrajno liječenje te bolesti jer organizam brzo razvije otpornost na njegovo antikonvulzijsko djelovanje (6 do 12 mjeseci tretmana). Upotrebljava se i kao sredstvo za hitno tretiranje eklampsije kada ne pomažu više infuzije magnezijevog sulfata i kada se više ne može kod pacijenta kontrolirati krvni tlak.

Diazepam sam po sebi ne uklanja bol i zapravo se ne preporuča osobama koje pate od bolova. No, zbog svojstva relaksacije mišića može se upotrebljavati kao sredstvo za uklanjanje boli uzrokovane grčenjem mišića i raznim distonijama uključujući i blefarospazme.

Antikonvulzijski efekt kod diazepama pomaže kod tretmana pacijenata koji su se predozirali drogom ili bili izloženi toksičnoj tvari kao što je sarin, VX, organofosfatni otrovi, lindan i drugi.[12]

6.2. Nuspojave

Kao i kod uzimanja bilo kojeg drugog lijeka, tako i diazepam uzrokuje neke nuspojave. Na sreću, ozbiljne pa čak i smrtne posljedice uzimanja diazepama su jako rijetke i često su posljedica interakcije lijeka s nekom drugom supstancom kao što su opijati ili alkohol. Podaci pokazuju da je veći broj fatalnih posljedica konzumiranja diazepama zabilježen kod osoba koje su ga uzimale na redovnoj bazi (respiratorni arest i povećanje učestalosti i jačine moždanih udara), nego kod osoba koje su se pokušale predozirati diazepamom. Svi zabilježeni slučajevi predoziranja, ukoliko je uzeto do 2000 mg lijeka, rezultirali su induciranom privremenom komom i brzim oporavkom pacijenta. Najčešće nuspojave kod osoba koje diazepam konzumiraju na redovnoj bazi su: amnezija, ataksija, nestanak REM faze sna (san brzog kretanja očiju (*REM san*) je normalno stanje sna za koje su karakteristični brzi i nasumični pokreti očiju), oštećene motorne funkcije (narušena ravnoteža i koordinacija, vrtoglavice), osjećaj zbunjenosti, sedativni efekti, pojava depresije i tahikardija. Također, do pogoršanja napadaja može doći kod nekih pacijenata koji imaju propisanu terapiju diazepamom, a boluju od epilepsije ili poremećaja anksioznosti.[12]

6.3. Opasnost od ovisnosti i primjereno doziranje

Brzo djelovanje diazepama, niska toksičnost za organizam i visoka učinkovitost razlog su zbog čega je ova tvar jedan od najefikasnijih lijekova na tržištu. Ta svojstva su također od njega napravili i ikonu pop-kulture tijekom 70-tih godina prošlog stoljeća (poznat pod sinonimom Mother's little helper). Liječnici su nesvjesni njegovog potencijala za stvaranje ovisnosti prepisivali diazepam i u većim količinama nego je preporučeno i ignorirali sigurnosna upozorenja. Također, diazepam se moglo kupiti i bez recepta. Sve to dovelo je do zlouporabe ovoga lijeka, pogotovo kod pojedinaca koji su bili ovisni i o drugim drogama,

najčešće o heroinu i alkoholu. Takav razvoj događaja potaknuo je restrikcije i donešen je zakon kojim je strogo regulirano propisivanje ovoga lijeka i njemu sličnih supstanci. Ova zakonska mjera rezultirala je u 30-60 %-tnom smanjenju recepata za tretmane benzodiazepinima.

Diazepam je lijek koji pokazuje nizak rizik za izazivanje ovisnosti za razliku od ostalih srodnih lijekova iz skupine benzodiazepina. Često se upotrebljava u liječenju simptoma odvikavanja od drugih benzodiazepina ili alkohola. Ipak, danas se jako pazi na doziranje diazepama i trajanje dugotrajnijih terapija koje se prepisuju za simptome poremećaja anksioznosti. Ukoliko osoba postane ovisnik o diazepamu, simptomi odvikavanja mogu imati raspon od blagih glavobolja i bolova tijekom postupnog prestanka uzimanja lijeka, pa do psihoza, halucinacija, moždanih udara, na kraju čak i smrti ukoliko se naglo prekine tretman koji je uključivao izrazito visoke doze diazepama.

Istraživanja pokazuju da organizam stvara toleranciju na diazepam kroz desenzitizaciju neurona koji proizvode GABA. Također je moguće i da NMDA receptor (receptor za glutamat i ionski kanal koji se nalazi u membranama živčanih stanica), koji se aktivira glutamatom, postane previše podražen što rezultira pojavom ekscitotoksičnosti (patološki proces u kojem se živčane stanice oštećuju i odumiru zbog pretjerane stimulacije neurotransmiterima). Uz sve to poznato je da diazepam smanjuje razinu norepinefrina, serotonina, acetilkolina i dopamina, te time dodatno remeti normalnu ravnotežu rada neurona.[12]

Diazepam je dostupan u tabletama od 2, 5, 10 mg, u kapsulama s produljenim otpuštanjem od 15 mg, oralnim otopinama od 2 i 5 mg/5 mL, u injekcijama od 5 mg/mL.[5] (Slika 11.) Početne doze kod liječenja anksioznosti i epilepsije za odrasle osobe variraju od 2-10 mg oralno, 2-4 puta dnevno. Maksimalna preporučena doza je 30 mg svakih 8 sati i primjenjuje se kod liječenja epilepsije.[12]

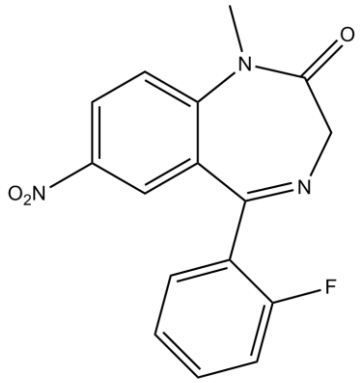


Slika 11. Prikaz pakiranja diazepama na našem tržištu (Normabel ®, Belupo) i otopina diazepama za injekcije (Valium ®, Roche)[17,18]

§ 7. Daljnji razvoj

7.1. Od diazepama do novih supstanci

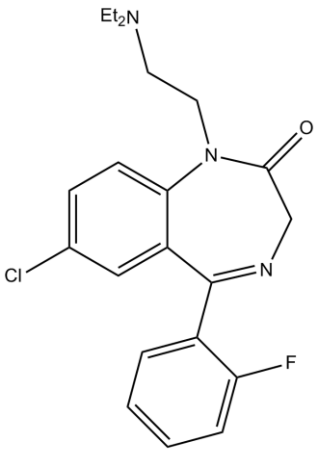
Uspjeh diazepama doveo je do sinteze velikog broja njegovih derivata, od kojih je za kliničku upotrebu odobreno njih preko 20. Većina tih istraživanja provedena je prije nego se znala detaljna struktura $GABA_A$ receptora, ali bez obzira na to istraživanja odnosa između strukture i aktivnosti pokazala su blagu toleranciju na supstitucije na benzenskom prstenu (favorizirane su elektron-odvlačeće skupine na C7) kao i na supstitucije na fenilnom dijelu (*orto*-halogen fenil se pojavljuje u većini odobrenih lijekova). Najbolja takva kombinacija do sada, koju je otkrila Sternbachova skupina suradnika, je flunitrazepam, supstanca koja se prepisuje pacijentima kao izrazito moćan hipnotik (Slika 12.).[2, 12]



Flunitrazepam

Slika 12. Strukturna formula flunitrazepama

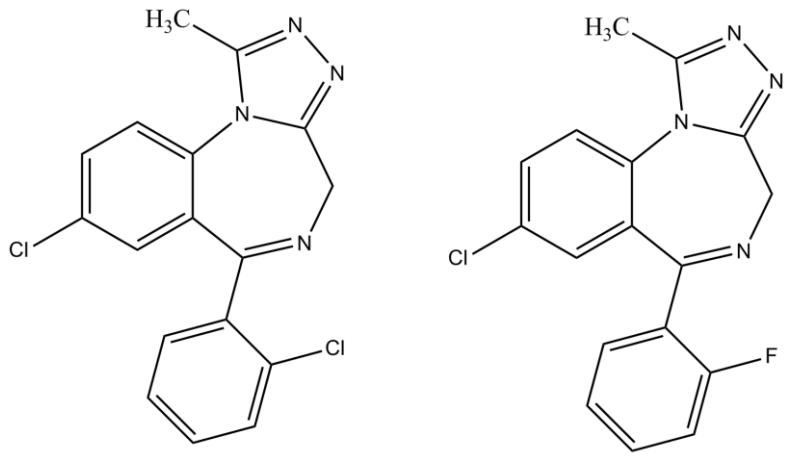
Mnogi različiti supstituenti su uvedeni i na dušikov atomu diazepinskog prstena, kao primjerice dietilamino-skupina u flurazepamu koja povećava njegovu topljivost u tkivima (Slika 13.).[12]



Flurazepam

Slika 13. Strukturna formula flurazepama

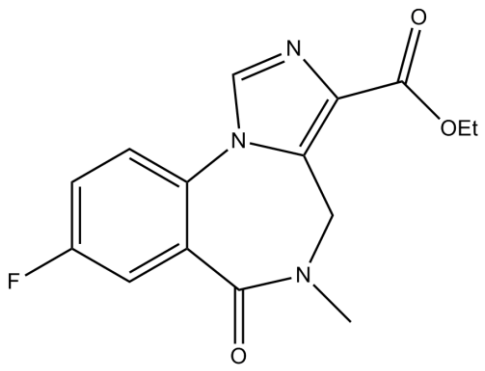
Na dušikov atom diazepinskog prstena moguće je dodati i peteročlani prsten i time dobivamo heterocikličke 1,4-benzodiazepine, triazolam i midazolam (Slika 14.).[12]



Triazolam Midazolam

Slika 14. Strukturne formule triazolama i midazolama

Uklanjanjem fenilnog dijela dobivamo supstance koje se mogu vezati na $GABA_A$ receptore, ali ne pospješuju utjecaj GABAe. Primjer takvog spoja je flumazenil. Flumazenil se koristio kao spoj kojim se radioaktivno pratila aktivnost $GABA_A$ receptora (Slika 15.).[12]



Flumazenil

Slika 15.Strukturna formula flumazenila

Što se tiče kompatibilnosti s različitim podtipovima $GABA_A$ receptora, većina diazepamu bliskih analoga pokazuje sličnu aktivnost s α1, α2, α3 i α5 tipovima podjedinica. Također, u svrhu odvojenog istraživanja pojedinih svojstava benzodiazepina (sedacijska svojstva, anksiolitička svojstva i kognitivni utjecaji), razvijeni su i različiti funkcionalni modeli $GABA_A$ receptora.[12]

7.2. Budućnost benzodiazepina u medicini

Usprkos velikom napretku u istraživanjima benzodiazepina, čini se da se u nekim područjima medicine polako nazire kraj benzodiazepinske ere. Najnoviji tretmani liječenja bolesti kao što je opsesivno-kompulzivni poremećaj prestaju polako koristiti benzodiazepine i u uporabu se uvode nove skupine spojeva. Ipak, taj prijelaz se izrazito sporo odvija jer noviji lijekovi imaju sporije vrijeme početka dijelovanja i veći broj nuspojava. Stoga budućnost diazepama i benzodiazepina i dalje nije značajno ugrožena. WHO je odala posebnu počast ovom spoju uvrstivši ga na listu esencijalnih lijekova. Diazepam je lijek koji već preko 50 godina podiže standard njege i revolucionalizira tretmane epilepsije i anksioznosti, kao i mnogobrojnih drugih bolesti, te sa opravdanjem nosi titulu "klasika kemijske neuroznanosti".[19, 20]

§ 8. Popis kratica

BDZ – benzodiazepin
GABA – γ-aminomaslačna kiselina
HMPA – heksametilfosforamid
NMDA receptor – *N*-metil-D-aspartat
REM san – san brzog kretanja očiju (engl. *rapid eye movement sleep*)
TBA – tri-*n*-butilamin
TMD – transmembranska domena
UDP – uracil-difosfat
WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Helalth Organization*)
Z ili Cbz – benziloksikarbonil

§ 9. Literaturna vrela

[1] R. S. Vardanyan and V. J. Hruby; Synthesis of Essential Drugs, Elsevier, 2006., 69-82.
[2] http://en.wikipedia.org/wiki/Anxiolytic (3.7.2014.)
[3] http://en.wikipedia.org/wiki/Diazepam (3.7.2014.)
[4] http://nawrot.psych.ndsu.nodak.edu/courses/465Projects06/Benzo/Page%201.html (16. 7. 2014.)
[5] http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol66/mono66-6.pdf (16.7.2014.)
[6] Slika 6. preuzeta s: http://micro.magnet.fsu.edu/pharmaceuticals/images/diazepam.jpg (1.9.2014.)
[7] L.H. Sernbach, E. Reeder, *J. Org. Chem.* ***26*** (1961) , 4936-4941
[8] Organic Chemistry; L.G. Wade, Jr.; Withman College, Pearson education, 7th edition
[9] H. Yamamoto, S. Inaba, T. Hirohashi und K. Ishizumi, *Chem. Ber.* **101** (1968) 4245-4247.
[10] M. Gates, *J. Org.Chem.* **45** (1980) 1675-1681.
[11] M. Ishikura, M. Mori, T. Ikeda, M. Terashima, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2456-2461.
[12] N. E. Calcaterra, J. C. Barrow, *Neurosci.* **5** (2014) 253-260.
[13] Slika 9. preuzeta s: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Protein_CYP2C19_PDB_1r9o.png (15.2.2016.)
[14] http://en.wikipedia.org/wiki/Glukuronidation (2.8.2016.)
[15] M. Judaš, I. Kostović, Temelji neuroznanosti, Hrvatski Institut za Istraživanje mozga (http://www.hiim.unizg.hr/index.php/udzbenik-temelji-neuroznanosti)
[16] K. R. Tan, U. Rudolph, Ch. Lüscher, *Trends Neurosci.* **34** (2011) 188-197.
[17] Slika 11. preuzeta s: www.axactonlinepharmacy.us (30. 8. 2015)
[18] Slika 11. preuzeta s: forum.net.hr (30.8.2015)
[19] C. E. Guise-Richardson, "Protecting mental health in the Age of Anxiety: The context of Valium's development, synthesis, and discovery in the United States, to 1963" (2009). Graduate Theses and Dissertations, Iowa State University; Ames, Iowa
[20] S. L. MacQuarrie, "Design and Synthesis of Novel Benzodiazepines", Dissertation submitted to the Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, 2005, Blacksburg, Virginia.
[21] Shema 9. preuzeta s: https://en.wikipedia.org/wiki/Grignard_reaction (21.1.2016.)
[22] Slika 7. preuzeta s: http://www.molbase.com/en/name-%206-chloro-1-methyl-4-phenyl-3-%28acetylamino%29quinol-2-one.html (21.1.2016.)