

9. SEDATİF ve HİPNOTİK İLAÇLAR

Doç.Dr. Ünsal Çalış

Giriş

- 9.1. Bitkisel droglar
- 9.2. İnorganik bileşikler
- 9.3. Organik bileşikler
 - 9.3.1. Alkoller
 - 9.3.2. Aldehitler
 - 9.3.3. Amit ve üreitler
 - 9.3.4. Karbamik asit esterleri
 - 9.3.5. Barbitüratlar
 - 9.3.6. Piperidindionlar
 - 9.3.7. 4-Kinazolinon Türevleri
 - 9.3.8. Benzodiazepinler
 - 9.3.9. Diğer Bileşikler
- 9.4. Endojen uyku maddeleri ve benzerleri
Müstahzarlar

9. SEDATİF ve HİPNOTİK İLAÇLAR

Doç.Dr. Ünsal Çalış

Merkezi sinir sistemi genel depresanı olarak bilinen sedatif (yatıştırıcı) ve hipnotik (uyku verici) bileşiklerin sedatif etkileri ile hipnotik etkileri arasında keskin bir sınır yoktur. Aynı bileşik, her iki etkiyi de gösterebildiği gibi, düşük dozda sedasyon yaparken daha yüksek dozda hipnotik etki oluşturabilir. Sedatif ve hipnotik bileşikler, gösterdikleri sedasyon ve hipnoz etki dereceleri yönünden birbirinden ayrılabilir. Bileşikler, hastaya veriliş dozuna bağlı olarak sedatif, hipnotik ve anesteziik etki gösterebilirler. Merkezi sinir sistemi yatıştırıcısı olarak bilinen diğer bir grup da trankilizan bileşiklerdir. Trankilizan bileşikler, merkezi sinir sistemini yatıştırıcı etki göstermelerine rağmen sonuçta uyku hali oluşturmazlar.

Fizyolojik uyku, vücudun bir rejenerasyon olayı olarak tanımlanabilir. Beyin aktivitesinin sabit olmadığı fakat birbirini takip eden iki zıt fizyolojik durumu içeren aktif iki süreçtir. Kaydedilen elektroensefalogram ve göz hareketlerine göre, uyku iki faza ayrılır.

- **REM uyku (Rapid Eye Movement)**

D uyku veya paradoks uyku olarak da bilinir. Genellikle toplam uykunun % 20-25'ini oluşturur. Çoğunlukla rüya görme bu fazda meydana gelir. Hızlı göz hareketleriyle tanımlanır.

- **NREM uyku (Nonrapid Eye Movement)**

S uyku veya ortodoks uyku olarak da bilinir. Toplam uykunun % 75-80'ini kapsar. Bu fazda kardiovasküler ve solunum aktiviteleri durgundur, kas tonusu biraz azalmıştır. Göz hareketleri olmayan uyku şeklindedir. NREM uyku kendi içinde, uyuşukluktan çok derin uykuya kadar dört safhaya bölünebilir.

Uyku zinciri 90 dakikalık NREM uykusuyla başlar. Yaklaşık 20 dakikalık REM uykusuyla devam eder. Gece boyunca 4-5 kez 90 dakika aralıklarla REM evreleri devrimsel olarak görülür.

İdeal bir hipnotik ilaç, fizyolojik uykuya mümkün olduğu kadar benzer bir uyku durumu yaratmalıdır. Kısa etkili hipnotik bileşikler, hafif uyku bozukluklarında, uzun etkili bileşikler ise genel uyku düzeni bozukluğunda önemlidir. Bu grup ilaçların çoğu doğal uykuya sebep olamaz, ancak REM uykusunun sürekliliğini ve sıklığını azaltır. Sedatif-hipnotik bileşikler uyuşukluk, letarji ve baş ağrısı gibi ortak yan etkilere sahip olup, yüksek dozda beynin hayati merkezlerinin depresyonu sonucunda koma ve solunum durmasına bağlı ölüm görülebilir. Terapötik dozlarda dahi uzun süre kullanım, tolerans ve fiziksel bağımlılığa neden olabilir. Ani olarak ilacın bırakılması, bazen konvülsiyonlar ve deliryumla karakterize edilen şiddetli yoksunluk sendromlarıyla sonuçlanabilir. Koma ve ölüm meydana gelebilir. Bu grup bileşiklerle zehirlenmeye çok sık rastlanır. Böyle durumlarda ilacın mideden uzaklaştırılması, uygun solunum ve dolaşımın sağlanmasıyla tedavi edilir.

Sedatif-hipnotikler farklı kimyasal yapıda olmalarına rağmen belli ortak fiziko-kimyasal ve yapısal özellik gösterirler. Hepsi yapılarında nonpolar (lipofilik) grupların yanısıra polar (hidrofilik) gruplar da içerirler. Bunlar lipofilik karakteri baskın olan bileşiklerdir. Maksimum etki ve farmakolojik optimizasyonları oktanol/su partiyon katsayılarının $P=100$ ($\log P=2$) civarında olması ile sağlanır. Bileşiklerin bu özelliği, kan-beyin engelini geçmede ve reabsorbsiyonlarında önemli bir kriterdir. İlacın aktivitesi ve $\log P$ değerinde bir korelasyon vardır.

Liebig tarafından 1832 yılında hazırlanmış olan kloral hidrat, *Liebreich* tarafından 1869 yılında hipnotik olarak değerlendirilmiştir. Kloral hidratın hipnotik etkisi *in vivo* olarak haloform reaksiyonu sonucu kloroform salmasına dayandırılmıştır. Daha sonra kloral hidratın kanda trikloroetanol'e redüklendiği anlaşılmış ve hipnotik aktivitenin bundan dolayı olduğu ifade edilmiştir. Kloral hidratın istenmeyen tat ve kokusu maskelenmeye çalışılmış ve gastrik irritasyonunu azaltmak için kloral betain, klorheksadol, petrikloral, triklofos sodyum gibi pek çok türevi hazırlanmış ve klinik kullanıma sokulmuştur.

Bromürler, ilk olarak 1857'de *Locock* tarafından sedatif olarak kullanılmıştır. 1829 yılında *Wildenbusch* tarafından hazırlanan paraldehit, 1882 yılında *Cervello* tarafından piyasaya sokulmuştur. Sülfonalin hipnotik aktivitesi, 1888 yılında *Baumann* ve *Kast* tarafından tesadüfen bulunmuş ve bugün terapötik dozlarda bile toksisiteyi nedeniyle sülfonal ve trional kullanılmamaktadır.

İlk hipnotik barbitürat olan barbital, 1882 yılında *Conrad* ve *Guthzeit* tarafından sentezlenmiş olup 1903 yılında *Fischer* ve *von Mehring* tarafından hipnotik aktivitesi tanımlanmıştır. Bu gruptan olan fenobarbital 1912 yılında Bayer firması tarafından piyasaya sürülmüştür.

Glutetimit ve metipirilonun 1954'de ortaya çıkışını takiben 1955 yılında *Gujral* ve arkadaşları metaqualonun hipnotik aktivitesini açıklamışlardır. Benzodiazepinler *Sternbach* ve *Reeder* tarafından 1960 yılında sentezlenip *Randall* tarafından değerlendirilmesini takiben 1965 yılında sedatif olarak piyasaya çıkmıştır.

Sedatif-hipnotikler kimyasal yapıda geniş ölçüde çeşitlilik gösterirler. Bunları dört ana grup altında incelemek mümkündür.

- Bitkisel droglar
- İnorganik bileşikler
- Organik bileşikler
- Endojen uyku maddeleri ve benzerleri

9.1. Bitkisel droglar

Günümüzde bitkisel kaynaklı drog, *Valeriana ofisinalis* (kedi otu kökü) ekstresi olan *Baldrion* sedatif olarak oldukça sık kullanılır. Eterik yağlar yanında borneolun isovalerik, formik, asetik ve butirik asit esterleri ile değişik terpenler içerir. Şerbetçiotu olarak bilinen *Humulus lupulus*'un dişi çiçeklerinin teşkil ettiği drog (*Strobili lupuli*) ve salgı tüylerinin teşkil ettiği esmer toz (*Glandula lupuli*) da sedatif olarak kullanılır.

Analjezikler bahsinde ayrıntılı olarak incelenecek olan opium alkaloidleri, sedatif-hipnotik etkili olmalarına rağmen uyuşturucu, alışkanlık yapma v.b. özelliklerinden dolayı hiçbir zaman sedatif-hipnotik amaçla kullanılmazlar.

9.2. İnorganik bileşikler

Potasyum bromür, amonyum bromür v.b. inorganik bromürler sedatif-hipnotik olarak kullanıldıktan sonra bromür iyonlarının beyin korteksine depresan etki gösterdiği, hem duyu hem de motor sinirlerin uyarılmalarını inhibe ettiği saptanmıştır. Küçük dozlarda psişik rahatlamayı sağlarken, normal dozlarda uyku yaratabilmektedirler. Hızlı rezorbe olan bromür tuzları oldukça yavaş atıldıkları için vücutta birikerek toksisite gösterirler. Bromürizm adı verilen bu durum, bir olaya konsantre olamama, uykusuzluk ve cilt reaksiyonları şeklinde kendini gösterir. Bu toksik belirtiler görülmeye başlandığı an tedavi derhal kesilmelidir.

İkinci önemli inorganik iyon magnezyum iyonudur. Vücutta magnezyum iyonu belirli bir konsantrasyona eriştiğinde felç türü, kürar tipi narkoz oluşur. Bunun sebebi merkezi sinir sisteminde efektör bölgede magnezyum iyonlarının artışı sonucu magnezyum iyonunun depresan etkisinden ileri gelmemekte ve kalsiyum iyonunun eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Magnezyum narkozu hastaya kalsiyum iyonu verilerek ortadan kaldırılabılır. Günümüzde magnezyum tuzlarının sedatif-hipnotik kullanımı yoktur.

9.3. Organik bileşikler

Günümüzde sedatif-hipnotik olarak kullanılan organik bileşikler, değişik kimyasal yapıda olmasına rağmen, bunlar hidrofilik polar kısım ve yüksek oktanol-su partiyon katsayısı gibi ortak fizikokimyasal ve yapısal özelliklere sahiptirler. Organik sedatif-hipnotik bileşikleri aşağıda verilen kimyasal sınıflamaya göre incelemek mümkündür.

- Alkoller
- Aldehitler
- Amit ve üreidler
- Karbamik asit esterleri
- Barbitüratlar
- Piperidindionlar
- 4-Kinazolinon türevleri
- Benzodiazepinler
- Diğer bileşikler

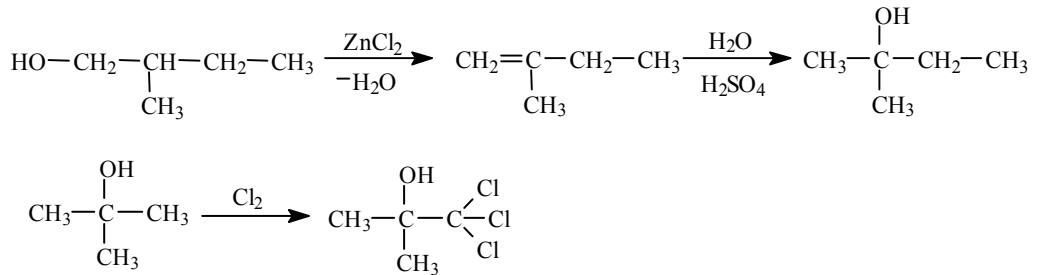
9.3.1. Alkoller

Birçok alkol hipnotik aktiviteye sahiptir. Bu grubun ilk üyesi olan metanol, körlüğe neden olması nedeniyle terapötik amaçla kullanılmaz. Etanol ve bunun düz zincirli homologları hipnotik ve doza bağlı olarak narkotik özellik gösterir. Sedatif-hipnotik olarak kullanılan bazı alkol türevi bileşikler, Tablo 9.1'de verilmiştir.

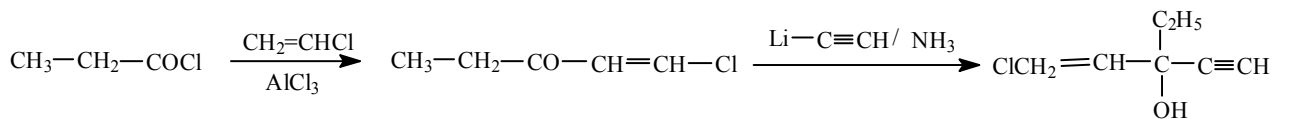
Tablo 9.1. Alkol türevi bazı sedatif-hipnotik bileşikler

Bileşik	Formül
Etanol Etil Alkol	CH ₃ CH ₂ OH
Amilen hidrat 2-Metil-2-butanol	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Klorbutanol 1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \diagdown \text{C} - \text{C} - \text{OH} \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$
Klorheksadol 2-Metil-4-(2,2,2-trikloro-1-hidroksietoksi)-2-pentanol	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{O} - \text{CH} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array}$
Etklorvinol 1-Kloro-3-etilpenten-4-in-3-ol	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{Cl} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Meparfinol 3-Metilpentin-3-ol	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{C} \equiv \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Santalun 3-metil-4-fenilbutin-3,4-diol	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{CH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$

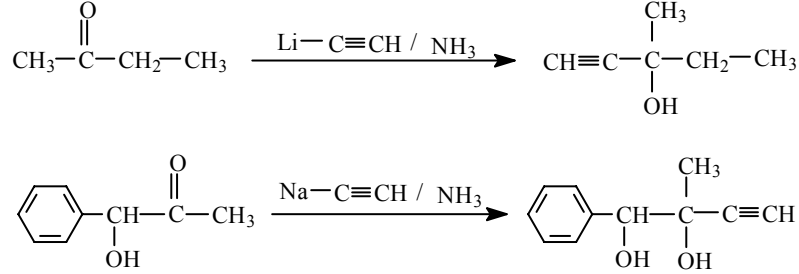
Alkol türevi sedatif-hipnotiklerden amilen hidrat, amil alkolünün dehidratasyonu ile kazanılan amilene seyreltik sülfürik asitli ortamda tekrar su katılması ile kazanılır. Klorbutanol ise tersiyer butanolün halojenlenmesi sonucu elde edilir.



Doymamış yapı içeren etklorvinol, propiyonil klorürün bir Lewis asidi varlığında vinil klorüre süstitüsüyonu ile elde edilen 2-klorovinil etil ketonun lityum asetilenür ile sıvı amonyak içinde reaksiyonu sonucu kazanılır.



Meparfinol, metil etil ketonun lityum asetilenür ile sıvı amonyak içinde reaksiyonu sonucu kazanılır. Santalun ise α -hidroksibenzil metil ketonun sodyum asetilenür ile reaksiyonu sonucu elde edilir.



Etanolün kullanılmasıyla kronik alkolizm hızla geliştiğinden ve yüksek dozda etkili olduğundan etanol, hipnotik olarak önerilmemektedir. Keskin bir kokuya sahip olan etiloklorvinolün fazla miktarda alınması, fiziksel bağımlılığa neden olabilir.

Alkollerin sedatif-hipnotik etkilerine ilişkin yapı-aktivite sonuçları şöyle sıralanabilir.

- n-Oktanole kadar zincir uzamasıyla hipnotik aktivite artar.
- Doymamışlık aktiviteyi artırır. Fakat buna bağlı olarak toksisite de artar.
- Tersiyer alkollerden primer alkollere doğru gidildikçe aktivite azalır.
- Yapıda dallanma depresan etkinin artmasına neden olur.
- Alkol yapısına ikinci bir hidroksil grubunun girmesi aktivitenin düşmesine neden olurken toksisitenin de düşmesine neden olur.
- Yapıda halojenin bulunması aktiviteyi artırır.

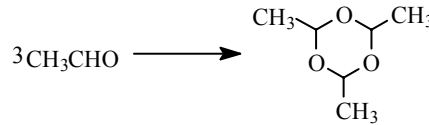
Yukarıda bahsedilen yapı-aktivite ilişkileri göz önüne alınırsa, n-oktanolde etki maksimuma erişir. Ancak bu bileşik hiçbir zaman sedatif-hipnotik amaçla kullanılmaz. Çünkü vücutta primer ve sekonder alkoller okside olarak kolayca inaktive olurlar. Ancak tersiyer alkol yapısındaki bileşiklerin kullanılması bazen mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak alkoller, halojenlenirse veya molekülde doymamış yapı bulunursa sedatif-hipnotik etkileri hem yükselmekte, hem de terapötik amaçla kullanılan türevlere erişilebilmektedir.

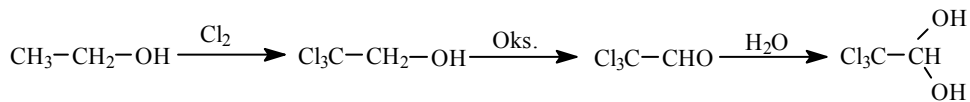
9.3.2. Aldehitler

Aldehitlerin sedatif-hipnotik etkileri, 1882 yılında *Cervello*'nun paraldehidi hipnotik olarak kullanması ile ortaya konulmuştur. Aldehitler çok kötü kokuları ve mukozayı tahriş edici etkilerinden dolayı sıklıkla başvurulan bileşik grubu değildir. Kullanılan bazı örnekleri Tablo 9.2'de verilmiştir.

Bu bileşiklerden paraldehit, asetaldehitin trimeri olup 1,3,5-trioksan yapısındadır ve asetaldehitin derişik sülfirik asit karşısında polimerizasyonuyla oluşur.

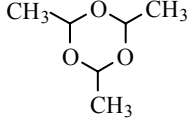
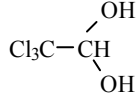
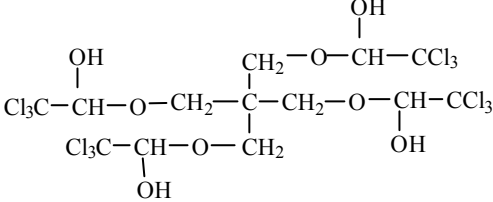
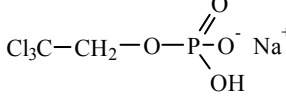


Kloral hidrat, etanolün halojenlenmesi ve ardından oksidasyonu sonucu kazanılan kloralin hidratı olarak izole edilebilir.

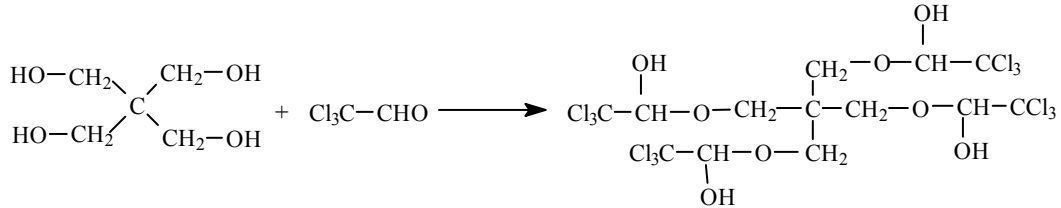


Kötü koku ve mukozayı irrite edici özellikleri halojenlenmek suretiyle giderilmeye çalışılmışsa da solunum depresyonu ve karaciğere olan hepatotoksik etkilerinden dolayı günümüzde fazlaca tercih edilmemektedirler.

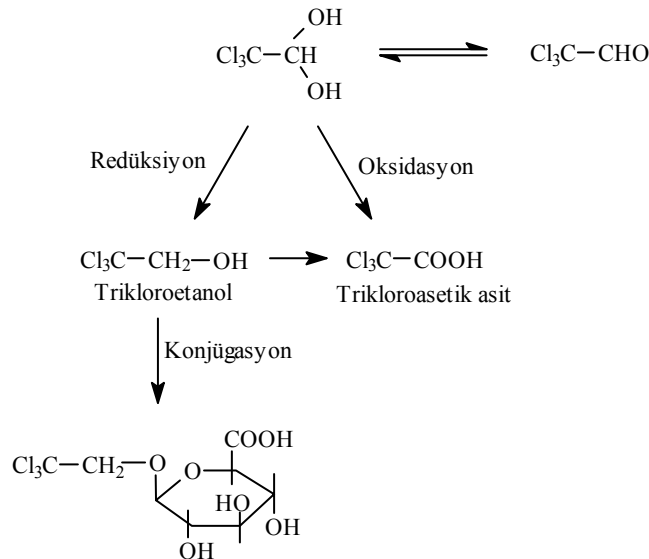
Tablo 9.2. Aldehit grubu sedatif-hipnotikler

Bileşik	Formül
Paraldehit 2,4,6-Trimetil-1,3,5-trioksan	
Kloral hidrat Trikloroasetaldehit hidrat	
Petrikloral (pentaeritritol kloral) 1,1'-[2,2-Bis[(2,2,2-trikloro-1-hidroksietoksi)metil]-1,3-propanediilbis(oksi)]bis-[2,2,2-trikloroetanol]	
Triklorosodyum 2,2,2-Trikloroetanol dihidrojen fosfat monosodyum	

Kloralin pentaeritrol ile reaksiyonu sonucu kazanılan petrikloral, aldehit grubu bir başka sedatif-hipnotik bileşiktir.



Kloral hidrat karaciğerde metabolize edilir. Aşağıda gösterildiği gibi biyotransformasyonunun iki esas yolu vardır. Bunlar redüksiyon ve oksidasyondur. Kloral hidrat, karaciğer ve böbrekte trikloroasetik aside oksitlenir ve karaciğerde alkol dehidrojenaz ile trikloroetanolde redüklenirken, alyuvarlar da kloral hidrati redükleme yeteneğine sahiptir. Trikloroetanol, trikloroasetik aside oksitlendiği gibi glukuronat konjüгатına da dönüşür. Kloral hidratin idrardaki esas metaboliti trikloroasetik asittir.

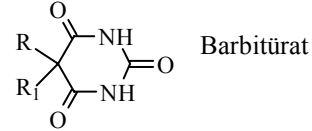
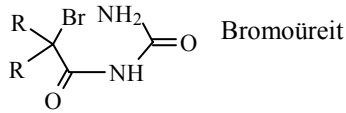


Aldehitlerin sedatif etkilerinden çok hipnotik etkileri söz konusudur. Aktiviteleri hızlı başlar ve yarı ömürleri kısadır.

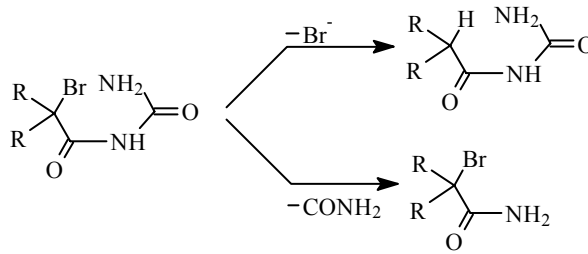
9.3.3. Amit ve üreitler

Bugüne kadar bu gruptan çok fazla bileşik ortaya konulamamıştır. Bunların çoğu aynı zamanda kas gevşetici ve trankilizan özelliklere de sahiptirler (Bkz). Tedavide kullanılan amit ve üreit yapısındaki bazı bileşikler Tablo 9.3'de gösterilmiştir.

Bunlar yapısal olarak barbitüratlara benzerlik gösterirler. Barbitüratlarda, siklik açil üre grubu söz konusu olup, bölüm 1.2.3.5'de ayrıntılı olarak incelenecektir.

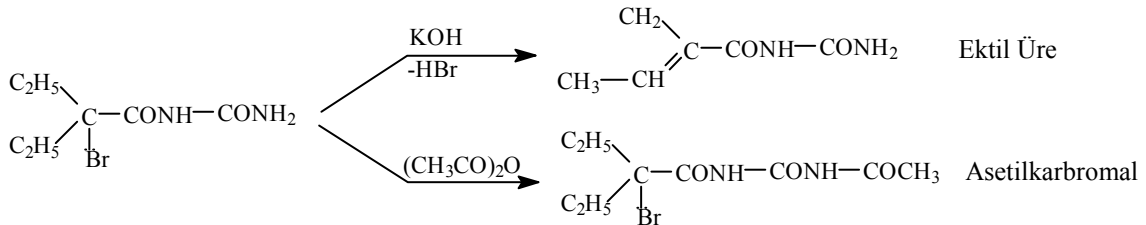
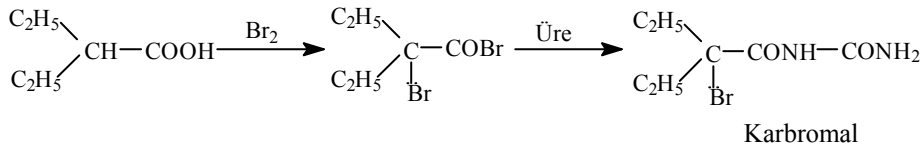


Bromoüreitlerden bromizoval ve karbromal uzun süre sedatif olarak uyku bozukluklarında kullanılmışlardır. Bileşikler, öncelikle enzimatik olarak brom kaybederler. Bromür iyonunun yarılanma ömrü, ana bileşiklere göre oldukça uzundur (12 gün). Bu nedenle devamlı kullanımlarında bromun birikmesi sonucu yan etkiler görülür. Bu akne ve nörotoksik belirtilerle kendini gösteren bir tablodur (Bromizm).

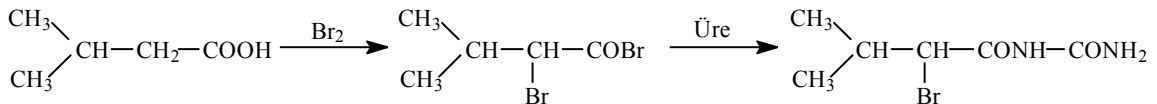


Üreitlerin kazanılması için klasik yol, ürenin uygun asit halojenürlerle açilasyonudur. Asit halojenürler uygun asitlerin halojenlenmesiyle elde edilirler.

Karbromal, 2-etilbutirik asidin bromlanması sonucu kazanılan ürenden hareketle elde edilir. Asetilkarbromal ise karbromalin asetik anhidrit ile asetillenmesi sonucu kazanılır. Karbromalin potasyum hidroksit ile hidrojen bromür eliminasyonu sonucu ektil üre sentez edilir.

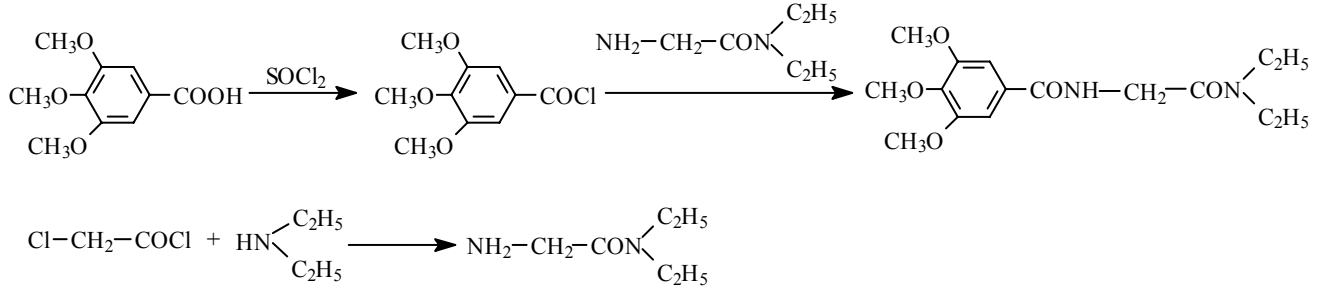


Bromizoval, izovaleryanik asidin bromlanması sonucu kazanılan α -bromoizovaleryanil bromürden hareketle elde edilir.

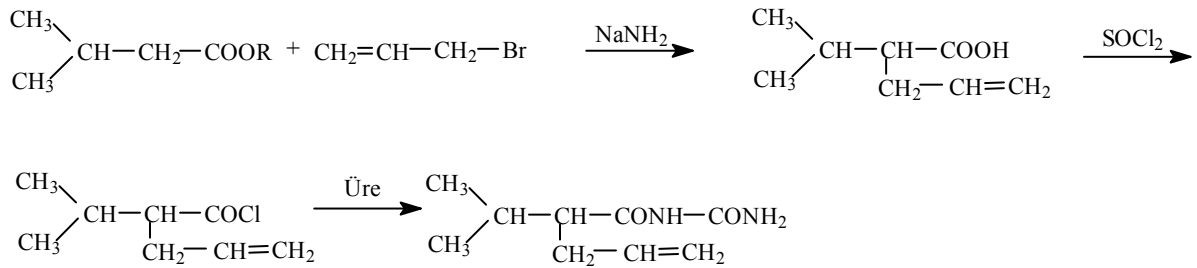


Sinir Sistemi İlaçlar

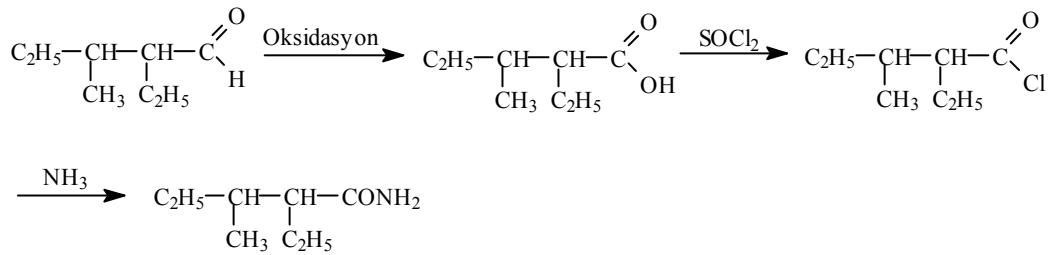
Trimeglamin, 3,4,5-trimetoksi benzoik asidin halojenlenmesi sonucu kazanılan 3,4,5-trimetoksi benzoil klorürün dietilglisilamit ile kondenzasyonu sonucu elde edilir. Dietilglisilamit ise kloroasetil klorürün dietilamin ile reaksiyonundan kazanılır.



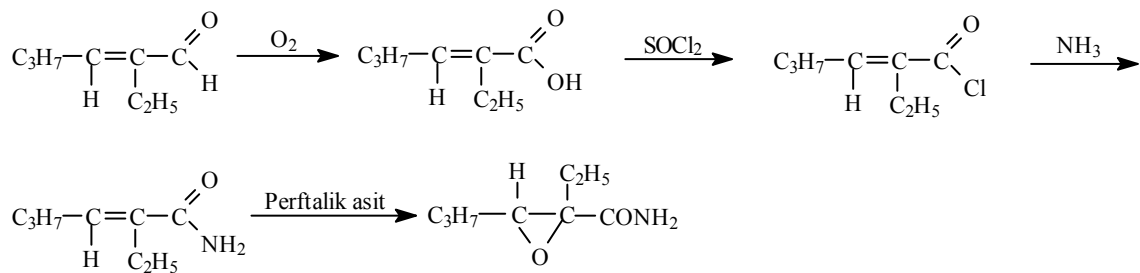
Apronalit, ∞ -allilizovaleryanil klorürün üre ile reaksiyonundan elde edilir. ∞ -Allilizovaleryanil klorürün sentezi ise, izovaleryanatın önce allil bromür daha sonra da tiyonil klorür ile reaksiyonu sonucu olur.



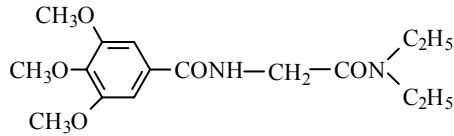
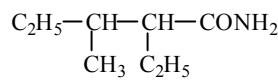
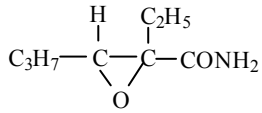
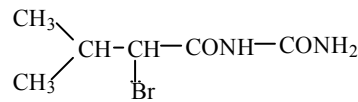
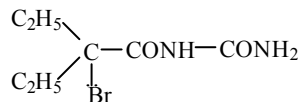
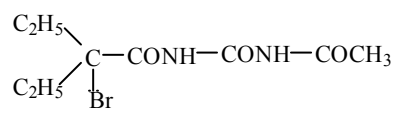
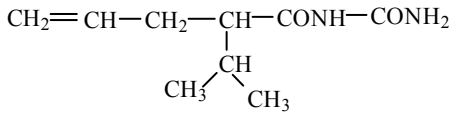
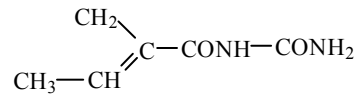
Valnoktamit, 2-etil-3-metilvaleraldehidin oksidasyonu sonucu kazanılan 2-etil-3-metilvaleryanik asitten elde edilir. Bu valeryanik asit türevi, önce tiyonil klorür ile 2-etil-3-metilvaleryanil klorüre sonra amonyak ile reaksiyona sokularak valnoktamiti verir.



Oksanamit sentezinde, önce 2-etil-2-hekzenalin oksidasyonu sonucu 2-etil-2-hekzenoik asit kazanılır. Bu asit, tiyonil klorür ile asit klorüre sonra amonyak ile 2-etil-2-hekzenamite dönüştürülür. Son aşamada ise perftalik asit etkisiyle epoksida çevrilerek oksanamit elde edilmiş olur.



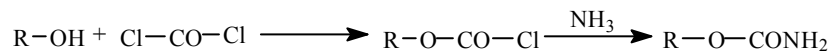
Tablo 9.3. Amit ve üreit türevi bazı sedatif-hipnotik bileşikler

Bileşik	Formül
Trimeglamin N-(3,4,5-Trimetoksibenzoil)glisin dietilamit	
Valnoktamid 2-Etil-3-metilvaleramit	
Okzanamid 2,3-epoksi-2-etilhekzanamid	
Bromisoval 2-Bromoizovalerilüre	
Karbromal (α-bromo-α-etilbutiril)üre	
Asetilkarbromal N-Asetil-N'-bromodietilasetilüre	
Apronalit (Apronal) 2-(İzopropil)-4-pentenoilüre	
Ektil üre (cis 2-etilkrotonil)üre	

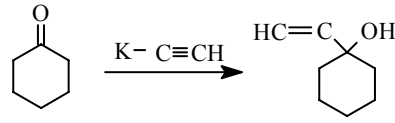
9.3.4. Karbamik asit esterleri

Sedatif etkili bu bileşiklerden ilk örnek olan etil ürean, bugün sedatif-hipnotik olarak tedavide kullanılmamakta, ancak, hayvan deneylerinde narkoz amacıyla kullanılmaktadır. Bu gruptaki bazı bileşikler Tablo 4 'de gösterilmektedir. Hepsinin vücutta birikimine bağlı toksik etkileri olup, ani solunum depresyonuna neden olurlar.

Karbamik asit esterlerinin kazanılması, uygun alkolün fosgen ile reaksiyonu sonucu hazırlanan alkil oksikarbonil klorürlerin amonyak ile reaksiyonu sonucu mümkündür. Alkol olarak, etil üreanda etanol, voluntalin sentezinde 2,2,2-trikloroetanol kullanılır.



Etinamat sentezinde kullanılan alkol, 1-etinilsikloheksanol olup, sikloheksanonun potasyum asetlenür ile reaksiyonu sonucu kazanılır.



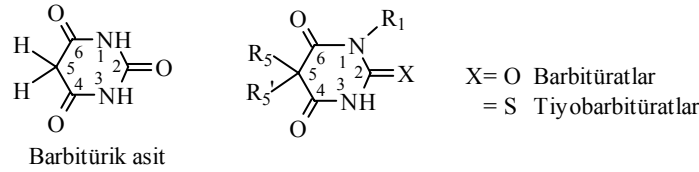
Meprobamatın sentez, kullanılışı ve biyotransformasyonu ile ilgili bilgiler trankeilizanlar konusunda verilmiştir (Bkz. 10).

Tablo 9.4. Karbamik asit esteri bazı sedatif ve hipnotik bileşikler

Bileşik	Formül
Etil üretan (üretan) Etil karbamat	$C_2H_5-O-CONH_2$
Voluntal (Trikloroüretan) 2,2,2-Trikloroetil karbamat	$Cl_3C-CH_2-O-CONH_2$
Etinamat 1-Etinilsikloheksanol karbamat	
Meprobamat 2-Metil-2-propil-1,3-propandiol dikarbamat	

9.3.5. Barbitüratlar

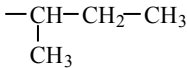

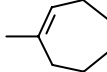

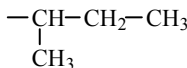
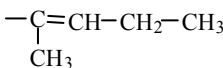
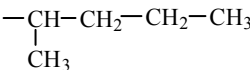
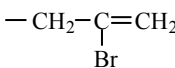
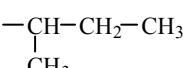
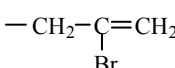
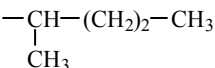
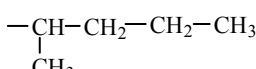

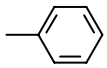
Açıl üretileri hazırlamak amacıyla malonik asit ile ürenin açılmesi sırasında 1863 yılında *Bayer* tarafından 2,4,6-trioksopirimidin (barbitürik asit) sentezi yapılmıştır. Aslında fizyolojik etkisi olmayan bu yapının 5. konumdan alkiler ile süstitüe edildiğinde hipnotik etki ortaya çıkmış ve sayısız bileşik hazırlanmıştır. İlk defa 1903'de *E.Fischer* 5,5-dietilbarbitürik asidi (barbital) sentez ederek hipnotik etkisini gözlemiştir. Tedavide kullanılan barbitürik asit türevleri Tablo 9.5'de gösterilmiştir.



Tablo 9.5. Barbitürik asit türevi sedatif-hipnotikler

Bileşik	R ¹	R ⁵	R ^{5'}	Etki süresi (saat)
Barbital 5,5-dietilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	4-12
Probarbital 5-etil-5-izopropilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-H	4-12
Butetal 5-butil-5-etilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉ (n)	-H	4-12
Fenobarbital 5-etil-5-fenilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	4-12
Aprobarbital 5-allil-5-izopropilbarbitürik asit	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	-H	2-8

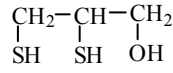
Tablo 9.5 (devam)

Butabarbital 5-etil-5-(1-metilpropil)barbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	2-4
Amobarbital 5-etil-5-izopentilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-H	2-8
Allobarbital 5,5-diallilbarbitürik asit	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-H	2-8
Siklobarbital 5-etil-5-siklohekzenilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	2-8
Heptabarbital 5-etil-5-sikloheptenilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	2-4
Siklopal 5-allil-5-(2-siklopenten-1-il)barbitürik asit	-CH ₂ -CH=CH ₂		-H	2-4
Butalbital 5-allil-5-izobutilbarbitürik asit	-CH ₂ -CH=CH ₂		-H	2-4
Vinbarbital 5-etil-5-(1-metilbütenil)barbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	2-4
Hekzetil 5-etil-5-hekzilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-H	2-4
Pentobarbital 5-etil-5-(1-metilbütil)barbitürik asit	-C ₂ H ₅		-H	2-4
Propallilonal 5-(2-bromopropenil)-5-izopropilbarbitürik asit	-CH(CH ₃) ₂		-H	2-4
Butallilonal 5-(1-metilpropil)-5-(2-bromoallil)barbitürik asit			-H	2-4
Sekobarbital 5-allil-5-(1-metilbütil)barbitürik asit		-CH ₂ -CH=CH ₂	-H	1-4
Vinilbital 5-(1-metilbütil)-5-vinilbarbitürik asit	-CH=CH ₂		-H	2-4
Hekzobarbital 1,5-dimetil-5-siklohekzenil barbitürik asit	-CH ₃		-CH ₃	1-4
Metilfenobarbital 5-etil-5-fenil-1-metilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅		-CH ₃	1-4
Metarbital 5,5-dietil-1-metilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	4-12

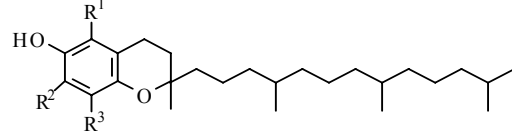
Tiyobarbitürik asit türevleri, daha çok intravenöz anestezi olarak kullanıldıkları için burada değinilmemiş, ilgili konuda incelenmişlerdir (Bkz...).

Sinir Sistemi İlaçlar

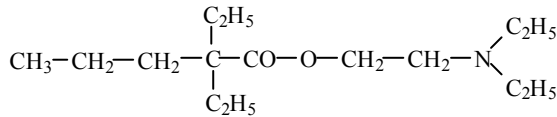
Sedatif ve hipnotik etkileri olmayan fakat barbitüratlarla birlikte verildiklerinde sedatif-hipnotik etkiyi kuvvetlendiren bir çok bileşik bulunmuştur. Bu bileşiklerden bazıları barbitüratların biyotransformasyonları sırasında oksidasyonu önlerler. Böylece barbitüratların hem etki süresini uzatırlar, hem de etki derinliğini artırırılar.



Dimerkaprol



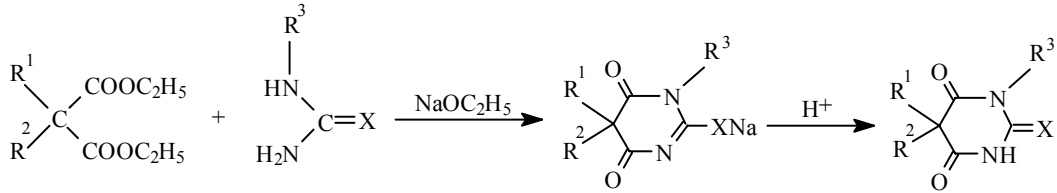
Vitamin-E (Tokoferol)



Dietilaminoetil 2,2-dietilvaleriyanat

Barbitüratlar, bazı analjeziklerin (salisilatlar, pirazolonlar gibi) etkilerini potensiyalize ederler. Barbitüratların antagonistleri analeptiklerdir. Bunlar barbitürat zehirlenme belirtilerinin bazılarını ortadan kaldırırılar. Respirasyon inhibisyonunu koramin, kardinazol, lobelin ve kafein ortadan kaldırır. Akut solunum durmasında ise bir yararları olmaz. Bu durumda benzedrin, edkraton, striknin ve pikrotoksin gibi antagonistler kullanılır.

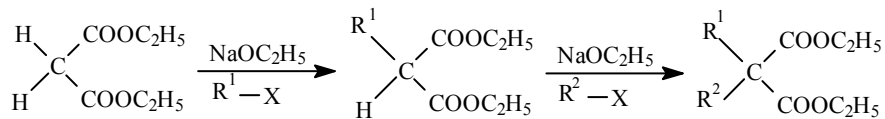
1864'de *Baeyer*'in ortaya koyduğu sentez metodu zamanla bazı modifikasyonlara uğramışsa da temelde bir değişiklik olmamıştır. Bu yöntemde süstitüe malonik asit esterlerinin üre veya tiyoüre ile bir baz karşısında kondenzasyonu sonucu barbitürat veya tiyobarbitüratlar elde edilmektedir. N-süstitüe barbitüratların sentezinde, üre yerine süstitüe üre kullanılmaktadır.



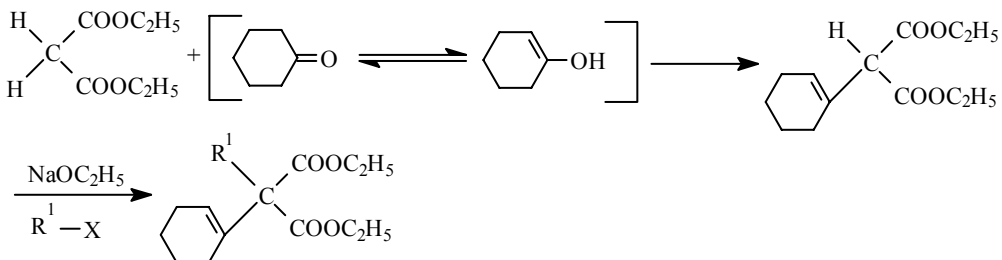
X: O Barbitürük asit türevi
X: S Tiyobarbitürük asit türevi

Barbitüratların R^1 ve R^2 süstitüentlerinin alifatik, sikloalifatik veya fenil olmasına göre, süstitüe dietil malonatın hazırlanması üç değişik şekilde yapılmaktadır.

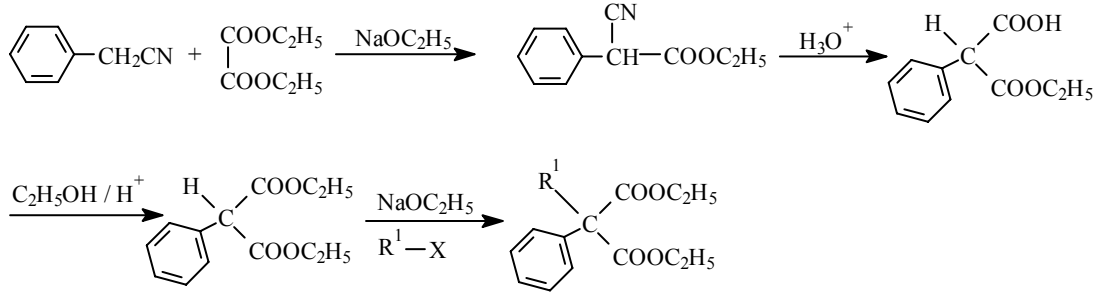
- R^1 : Alifatik ve R^2 : Alifatik ise, malonik asit esterinin baz karşısında alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu süstitüe malonik asit esterleri hazırlanır.



- R^1 : Alifatik ve R^2 : Sikloalifatik ise, malonik asit esterinin sikloalifatik ketonlar ile reaksiyonu sonucu kazanılan mono süstitüe malonik asit esteri bazik ortamda alkil halojenürler ile muamele edildiğinde uygun disüstitüe malonik asit esterleri kazanılır.



- R^1 : Alifatik ve R^2 : Fenil ise, fenilasetonitrilin dietil oksalat ile bazik ortamda reaksiyonundan kazanılan ürünün önce asit hidrolizi ardından da esterleştirilmesi sonucu mono sübstitüe malonik asit esterleri kazanılır. Mono sübstitüe malonik asit esterleri bazik ortamda alkil halojenürler ile reaksiyona sokulduğunda uygun disübstitüe malonik asit esterleri elde edilir.

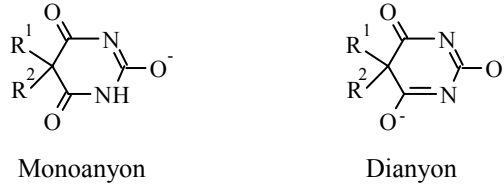


Barbitürik asitin pKa'sı 4'dür ve C-5 'deki mono sübstitüsyonuyla pKa'sı asetik asidin pKa (4.75) değeri ile karşılaştırılabilir. Asitliği aşırı mezomeri ile oluşan anyonun stabilize edilmesine dayanır. C-5'in alkilasyonu ile asitliği önemli derecede azalır. Dietilbarbitürik asit (barbital) de pKa = 7.2-7.9 civarındadır. Fizyolojik pH = 7.4'de barbital % 50 oranında dissosiyeye olur. İlacın merkezi sinir sistemine ulaşabilmesi için membranları geçebilmesi gerekir. Bu da ancak dissosiyeye olmayan şeklin varlığıyla mümkündür. C-5 monosübstitüe ve nonsübstitüe barbitürik asit türevleri pH = 7.4 de tamamen iyonize formdadırlar. Onun için etki göstermeleri doğaldır.

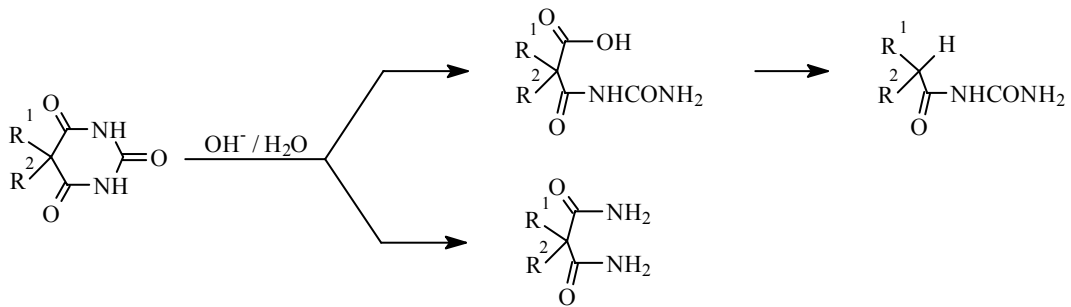
Asitliği zayıflatan diğer bir özellik de N- metilbarbitalde olduğu gibi N-1 'in alkilasyonudur. Bu türevlerde pKa>8 'dir ve böylece molekül lipofilik karakter kazanır.

Tiyobarbitüratlarda, C-2 'deki kükürt, oksijene göre asitliği çok azaltırsa da kükürt atomu lipofilik özelliği artırdığından bu türevlerdeki noniyonize form çok iyi absorbe olabilmektedir.

5,5-disübstitüe barbitürik asit türevleri 1N sodyum hidroksit çözeltisi içinde mono ve dianyon verir.



Alkali çözeltilerinde zamanla parçalanırlar; C-4 ve C-6'dan halka açılır, disübstitüe malonik asit oluşur. Dekarboksile olarak açıl üreye kadar yıkılırlar. Eğer C-5'de sterik engel oluşturan sübstituent varsa, o zaman C-2 'den parçalanarak malonik asit diamit ürünü oluşur.



Bu grup ilaçlar, uygun dozlarda hücre membranının geçirgenliğini değiştirerek postsinaptik hücrenin uyarılma yeteneğini azaltırlar. Genel olarak, barbitüratlarla inhibitör sinaptik iletim etkilenmez, ekzitatör sinaptik iletim azalır.

Sinir Sistemi İlaçlar

Barbitüratlar, etkilerini retiküler aktivator sistemin sinaptik iletimi üzerine gösterirler. Bu ilaçlar, bilinç eşiğini yükseltirler ve post sinaptik hücrenin refraktör periyotunu uzatırlar.

Barbitürik asit türevleri, sedatif etkilerinden dolayı analjezik preparatlarla kombine halde kullanılmaları yanında uyuyabilme ve uykunun devamlılığını sağlayabilmek için hipnotik olarak kullanılabilirler. Ayrıca küçük ameliyatlarda enjeksiyon anesteziği olarak yararlanılan türevleri de bulunmaktadır. Buna göre, etki derinliği sedatif > hipnotik > narkotik şeklindedir. Barbitüratların farmakolojik etki nitelikleri :

- Sedatif > hipnotik > narkotik etkilerini gösterme hızlarına
- Gösterdikleri bu etkilerin devamlılık sürelerine
- Etki kuvvetlerine göre tanımlanırlar.

Bu tanıma göre, barbitüratlar şöyle sınıflandırılırlar (parantez içinde etki süreleri verilmektedir):

- Uzun etki süreli barbitürik asit türevleri (6 saat ve yukarısı)
- Orta etki süreli barbitürik asit türevleri (6 saat ve daha az)
- Kısa etki süreli barbitürik asit türevleri (1/2 saat).

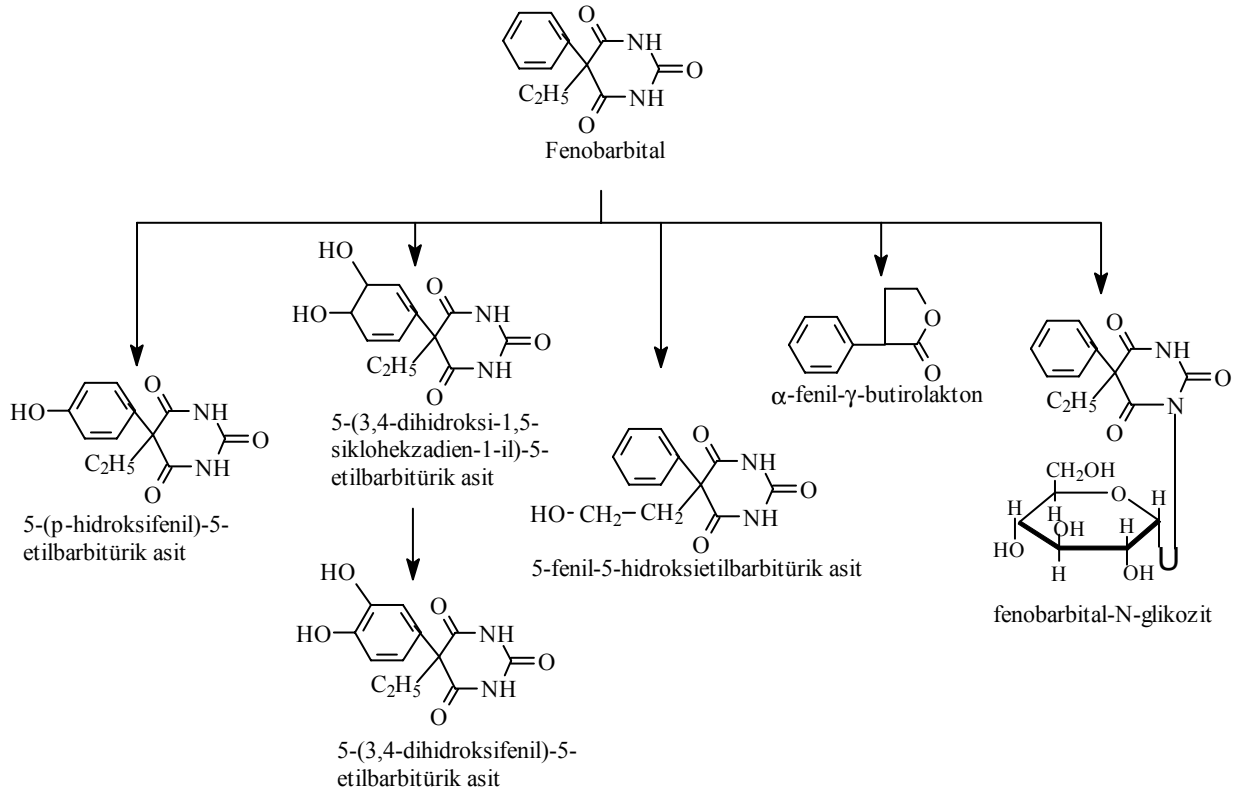
Bu etki sürelerine göre bileşiklerin tedavideki kullanılışları da değişik amaçlıdır. Örneğin uzun etki süreli türevler, antiepileptik ve hipnotik amaçla kullanılırlar. Çok kısa etki süreli türevler ise enjeksiyon anesteziği olarak kullanılmaktadır.

Barbitüratların yapı-aktivite ilişkileri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

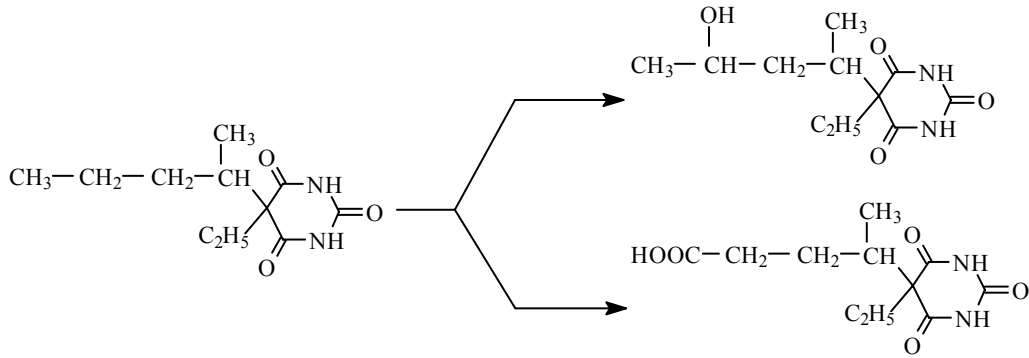
- 5. konumdan monoalkillenmiş barbitürik asit türevleri aktiviteye sahip olmakta fakat tedavi açısından önemli bir özellik göstermemektedir.
- 5. konumun dialkilasyonu veya aralkilasyonu farmakodinamik açıdan ilaç olabilecek türevleri ortaya çıkarmaktadır. Bu dialkilasyon, molekülün fizikokimyasal özelliğini tanımlayan pKa ve log P değerlerinde de değişiklik yaratmaktadır. Türevlerin farmakolojik (farmakodinamik) optimizasyonu için bazı şartlar şöyle saptanmıştır.
 - Hipnotik aktivite artışı alkilerin metil, etil, alkil ve aralkil olmasına göre bir sıra takip etmektedir.
 - Alkillerin karbon sayısında 7. ve 8. karbondan sonra aktivitede düşüş gözlenir.
 - Dallanmış alkiler dallanmamış alkillere göre daha etkilidirler.
 - 5.konumdaki alkilerin konfigürasyon izomerlerinin aktiviteye önemli etkileri yoktur.
 - Alkillere -OH, -SH, -NH₂, -CO-NH-, -COOH, -SO₂- gibi hidrofilik fonksiyonel grupların girmesi,
 - moleküllerin lipofilitesini azaltacağı için aktiviteyi azaltmaktadır.
- 1. veya 3. konumdaki azot atomlarından birinin süstitüsyonu aktiviteyi artırır. Çünkü fizyolojik pH'da molekülde tautomerizmi önleyeceği için ana yapının iyonizasyonu engellenir ve bileşiklerin hızlı rezorbsiyonunu sağlar. Ayrıca kan beyin engelini çabuk aştıkları için narkotik etkili bileşiklere ulaşılmasını mümkün kılar. 1,3-dimetil türevlerinde aktivite ortadan kalkar.
- 2. konumdaki karbonil grubunun biyoizosteri olarak tiyokarbonil getirildiğinde bileşiklerin log P değerleri artacağından rezorbsiyon hızlı olacak, dolayısıyla yine narkotik etki ortaya çıkacaktır.
- 2,4-Ditiyotürevlerinde aktivite düşer.

Barbitürik ve tiyobarbitürik asit türevlerinin farmakokinetik özelliklerini asitlik ve lipofilik özelliklerinden başka enzimatik reaksiyonlara karşı gösterdikleri özellikler de belirler. Bu özellikler yapısal ve fizikokimyasal faktörlere dayanır. Genel olarak artan lipofilik özellikler metabolizasyon miktarını artırır ve etki süresini kısaltırlar.

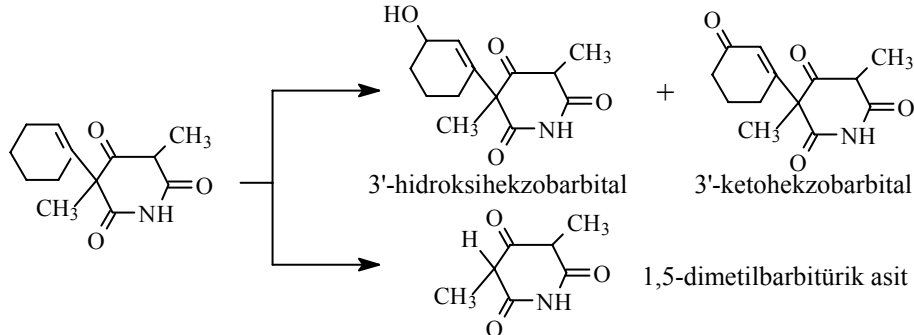
Barbital en uzun etki süreli bileşiktir, çünkü vücuttan değişmeden atılır, fenobarbital ise uzun etkili bir bileşik olup yarı ömrü yaklaşık üç gündür. Karaciğerde metabolize olur. Fenobarbitalin metabolitleri, aşağıda gösterildiği gibi altı çeşit olup, en önemli metaboliti 5-etil-5-(p-hidroksifenil)barbitürik asittir. Bu metabolit glükuronat konjugasyonu ile vücuttan atılır. Vücutta bu oksidasyonu monooksijenaz enzimi yapar ve bu enzimin vücutta artmasını sağladığı için de uzun süre fenobarbital kullanan hastalarda oksijenaz enzim induksiyonu oluşur



C-5'de dallanmış alkil taşıyan türevlere bir örnek olarak pentobarbitalin biyotransformasyonu verilecek olursa, oksidasyon ile 1-metilbutil süstitüenti okside olur ve hem alkol hem de asit oluşarak inaktif olur.

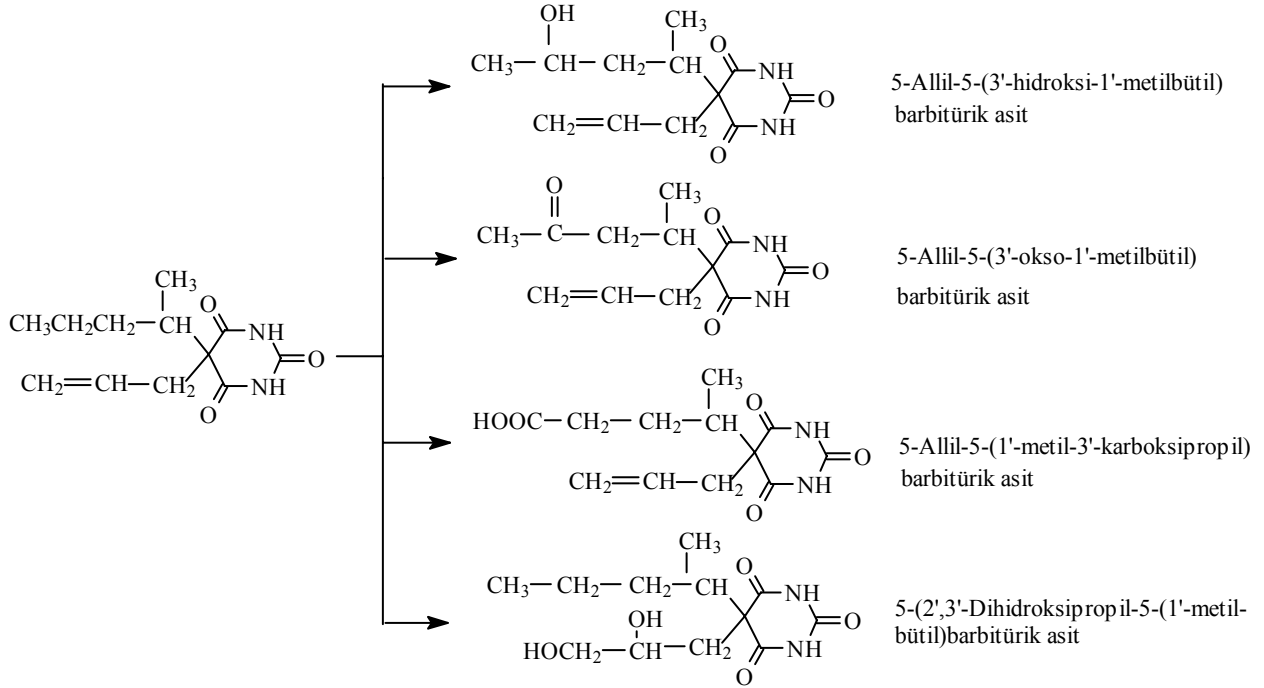


Heksobarbitalin biyotransformasyon ürünleri incelendiğinde çok az miktarda değişmeden idrarla atıldığı gözlenmiştir. Karaciğerde metabolize olan heksobarbitalin 5. konumunda bulunan siklohekzen halkasının allilik konumdan oksidasyonu ile 3'-hidroksiheksobarbital ve 3'-ketoheksobarbitale dönüştüğü görülmüştür. Bir başka önemli metabolitinin ise 1,5-dimetilbarbitürik asit olduğu belirtilmektedir.



Sinir Sistemi İlaçlar

Sekobarbital esas olarak hidroksilasyonla metabolize olur. Metabolitleri, 5-allyl-5-(3'-hidroksi-1'-metilbutil)barbitürik asit, 5-allyl-5-(3'-okso-1'-metilbutil)barbitürik asit, 5-allyl-5-(1'-metil-3'-karboksipropil)barbitürik asit ve 5-(2',3'-dihidroksipropil)-5-(1'-metil-butil)barbitürik asidin iki diastereoizomerik formunu içerir. Hiç aktif metaboliti yoktur ve bu metabolitler, idrarla atılır.



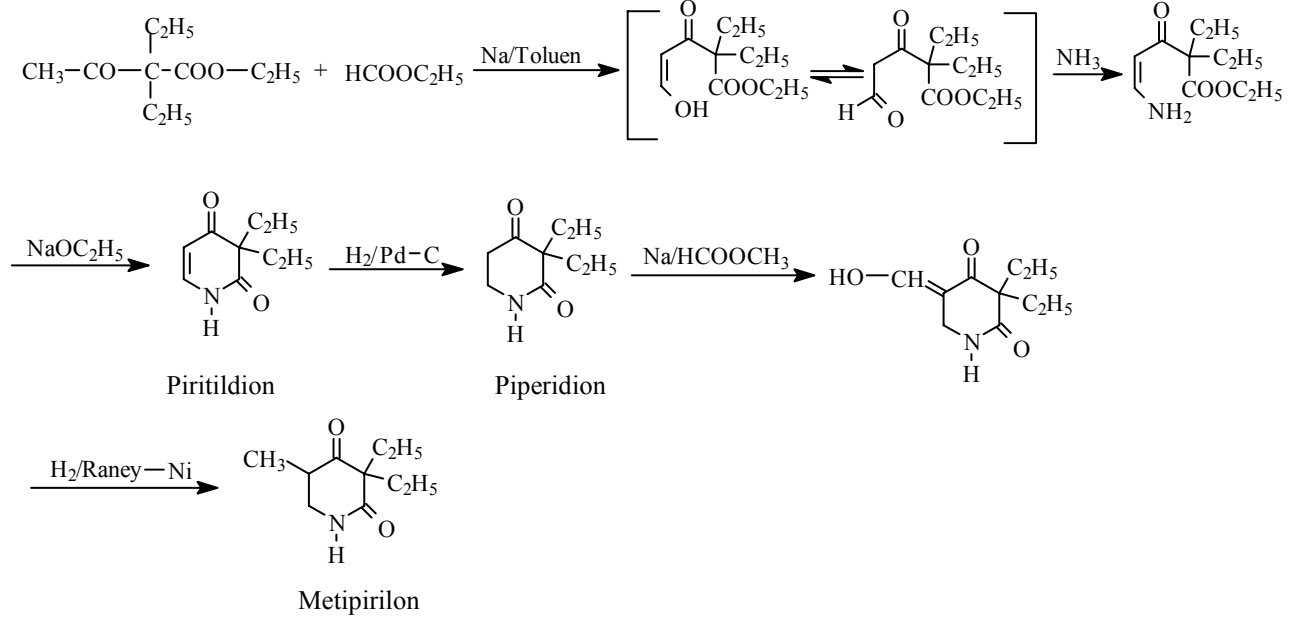
9.3.6. Piperidindionlar

Sedatif-hipnotik etkili 2,4- ve 2,6-piperidindion türevleri yapısal ve farmakolojik açıdan barbitürlara benzer bileşiklerdir. Tedavide metipirilon, glutetimit, piperidion ve piritildion kullanılmaktadır.

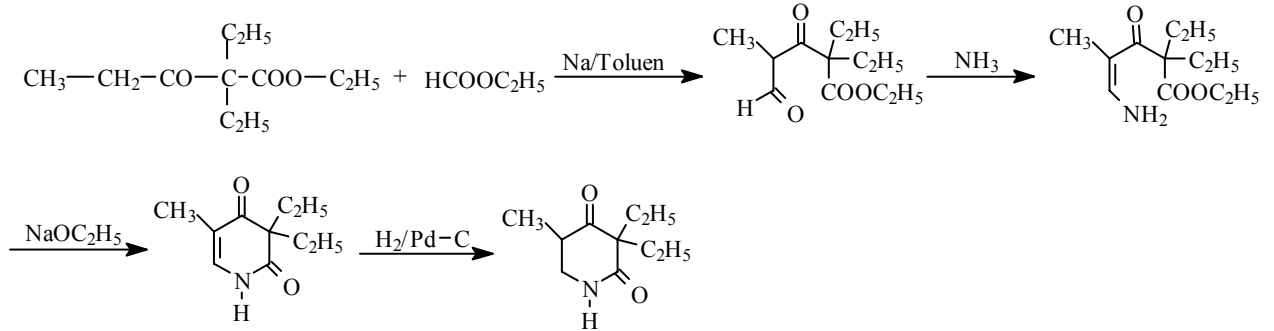
Tablo 9.6. Piperidindion türevi sedatif-hipnotikler

Bileşik	Formül
Metipirilon 3,3-dietyl-5-metil-2,4-piperidindion	
Glutetimit 3-etil-3-fenilpiperidin-2,6-dion	
Piperidion 3,3-dietyl-2,4-piperidindion	
Piritildion 3,3-dietyl-2,4-dioksotetrahidropiridin	

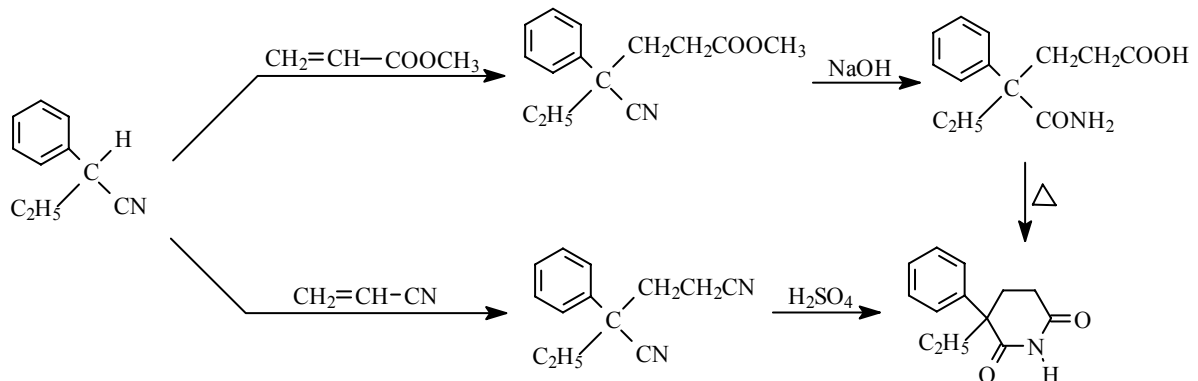
Piritildion, piperidion ve metipirilon genel bir yöntem olarak ∞ -diethylasetic asit etil esterinin önce etil formiyatla Claisen kondenzasyonuna tabi tutulması ve daha sonra amonyak ile reaksiyona sokulması ve elde edilen bileşiği, bazik ortamda piperidindion halkası şeklinde kapatılması ile elde edilirler.



Metipirilon, dietilpropiyoasetik asit etil esterinden hareketle de hazırlanır.

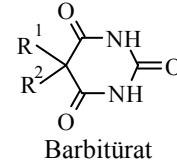
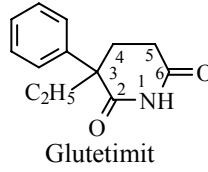
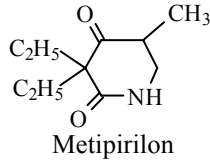


Glutimit, 2-fenilbutironitrilin benzil trimetilamonyum hidroksitin katalizörlüğünde metil akrilat veya akrilonitrile Micheal katımı sonucu elde edilir.

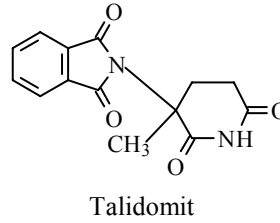


Sinir Sistemi İlaçlar

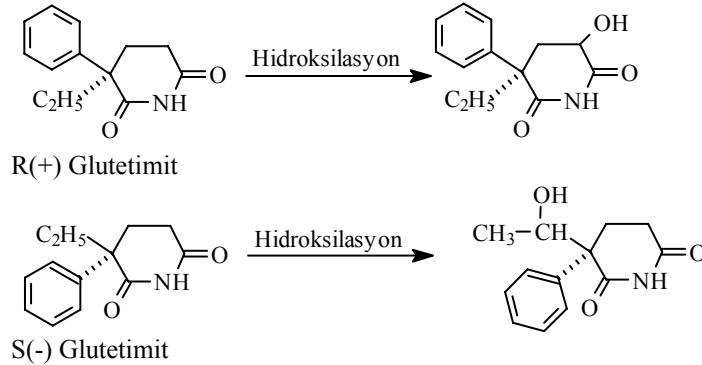
Metipirilon ve glutetimit örneğinde gösterildiği gibi bunlar da barbitüratların C-5 konumundaki disübstitüsyon gibi aktivite koşulunu taşımaktadırlar.



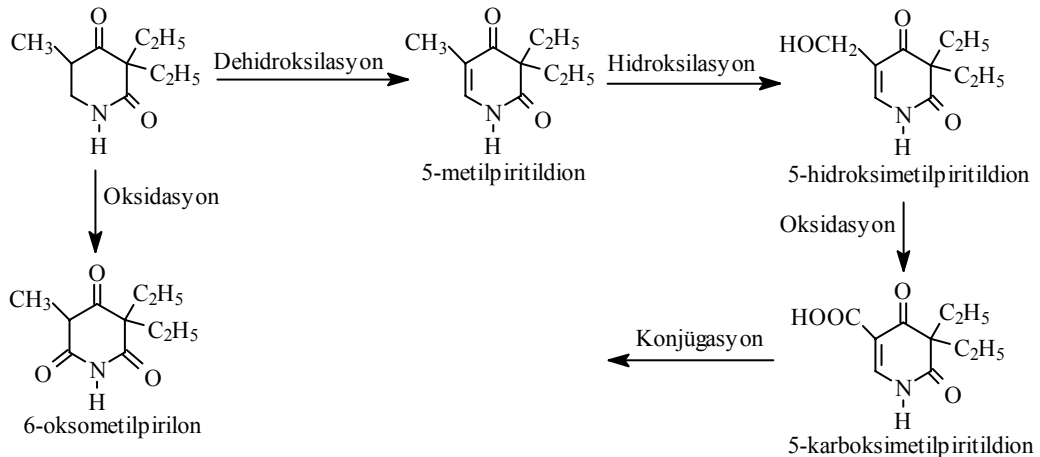
Bunlardan glutetimit 3. konumda bir asimetrik merkez taşımakta olup R(+) enansiyomerinde aktivite daha yüksektir. Bu bileşikle birlikte talidomit de tedaviye sokulmuş olmakla birlikte teratojenik etkisinden dolayı hemen tedaviden çekilmiştir. Bu grup bileşikler oldukça iyi hipnotik etkiye sahip olmakla beraber, uzun süreli kullanılışlarında hastanın kan kontrolleri sıklıkla yapılmalıdır.



Bu grup bileşiklerin biyotransformasyonları barbitüratlarınkine benzer. Glutetimitte biyotransformasyon ya piperidindion halkasında C-5'den ya da yan zincirin hidroksilasyonu ile sonuçlanır. R(+) enansiyomerinde piperidindion halka hidroksilasyonu olurken S(-) enansiyomerinde etil grubunun hidroksilasyonu görülür.



Metipirilon, büyük miktarda karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve sadece % 3'ü idrardan değişmeden atılır. Metipirilon oksidasyon ile 6-oksometilpirilon veya dehidrojenasyon ile 5-metilpiritildiona dönüşür ve bu iki metabolitin de hipnotik aktivite gösterdiği bilinmektedir. 5-metilpiritildion hidroksilasyon ile 5-hidroksimetilpiritildion ve ardından oksidasyon ile 5-karboksimetilpiritildiona dönüşerek metabolize olur.

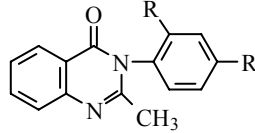


9.3.7. 4-Kinazolinon Türevleri

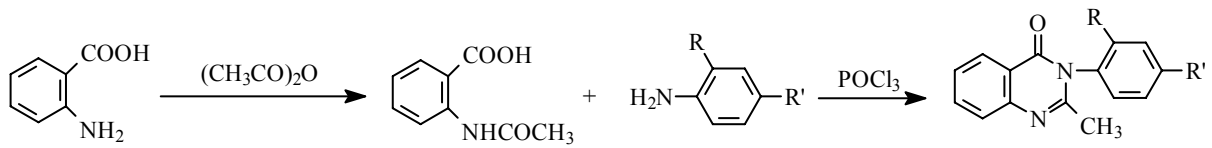
Guryal ve arkadaşları, 1955 yılında bazı kinazolinon türevlerinin oldukça iyi bir sedatif etkiye sahip olduklarını saptamışlardır. Tedaviye giren 4-kinazolinon türevleri dikkate alındığında, bunların barbitürat, bromoüreit ve piperidindion grubu bileşiklerle kısmen yapısal benzerlik gösterirler. Tedavide kullanılan 4-kinazolinon türevi bileşikler Tablo 9.7'de gösterilmiştir.

Tablo 9.7. 4-Kinazolinon türevi sedatif-hipnotik bileşikler

Bileşik	R	R'
Metakualon 2-metil-3-(o-tolil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	-CH ₃	-H
Meklokualon 2-metil-3-(o-klorofenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	-Cl	-H
Etakualon 2-metil-3-(o-etilfenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	-C ₂ H ₅	-H
Nitrometakualon 2-metil-3-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	-OCH ₃	-NO ₂



Kinazolin türevi sedatif-hipnotik ilaçlar antranilik asitin asetillendikten sonra, fosfor oksiklorür karşısında süstitüe anilin türevleri ile ısıtılması sonucu elde edilir.

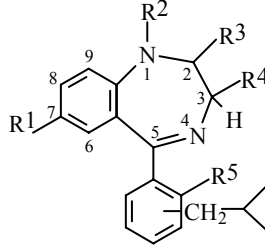


Bu grup ilaçlar, yan etkileri ve toksisiteleri açısından farklılık gösterirler. Aşırı dozlarda ekzitasyon ve kramplara neden olurlar. Bu durum etkilerini farklı mekanizmalarla gösterdiklerini ortaya koyar. Paradoks uykuda pratik değerleri yoktur.

9.3.8. Benzodiazepinler


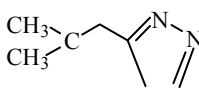
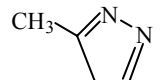
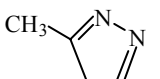
1,4-Benzodiazepin yapısındaki pek çok bileşik trankilizan, kas gevşetici, antikonvülsan ve sedatif-hipnotik etkiler gösterir. 1,4-Benzodiazepinlerde trankilizan etki esas olmakla birlikte (Bkz.10) pratik olarak, genelde sedasyon gözlenmektedir. Bazı 1,4-Benzodiazepin türevlerinde süstitüent katkısı ile hipnotik ve antiepileptik etkinin arttığı bilinmektedir. Sedatif-hipnotik etkili bazı 1,4-benzodiazepin türevi bileşikler Tablo 8'de verilmiştir.

Bu grubun hipnoz için belirgin bir seçiciliği saptanmamış olmasına rağmen, 1,4-benzodiazepin türevi bazı bileşikler yaygın olarak uyku verici olarak kullanılmaktadır. Bunlar REM uykuyu ve NREM uykunun son iki safhasında önemli ölçüde azalma oluştururlar. Hipnotik olarak en yaygın olarak kullanılanlar, flurazepam, lorazepam, oksazepam, temazepam ve triazolamdır.

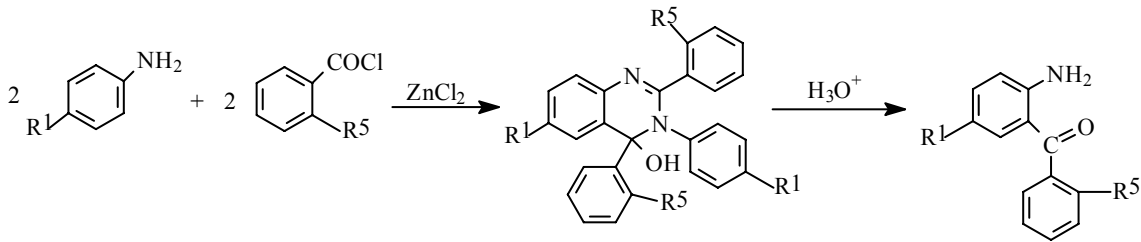
Tablo 9.8. Sedatif-hipnotik etkili bazı 1,4-benzodiazepin türevi bileşikler

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Klonazepam 5-(2-klorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-NO ₂	-H	=O	-H	-Cl
Nitrazepam 5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-NO ₂	-H	=O	-H	-H
Nordazepam 5-fenil-7-kloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-H	=O	-H	-H
Lorazepam 3-hidroksi-5-(2-klorofenil)-7-kloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-H	=O	-OH	-Cl
Oksazepam 3-hidroksi-5-fenil-7-kloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-H	=O	-OH	-H
Diazepam 5-fenil-7-kloro-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-CH ₃	=O	-H	-H
Flunitrazepam 5-(2-fluorofenil)-7-nitro-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-NO ₂	-CH ₃	=O	-H	-F
Flurazepam 1-(dietilaminoetil)-5-(2-florofenil)-7-kloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-(CH ₂) ₂ NEt ₂	=O	-H	-F
Halazepam 5-fenil-7-kloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-2,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-CH ₂ CF ₃	=O	-H	-H
Nimetazepam 5-fenil-1-metil-7-nitro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-NO ₂	-CH ₃	=O	-H	-H
Pinazepam 5-fenil-7-kloro-1-(2-propinil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-CH ₂ C≡CH	=O	-H	-H

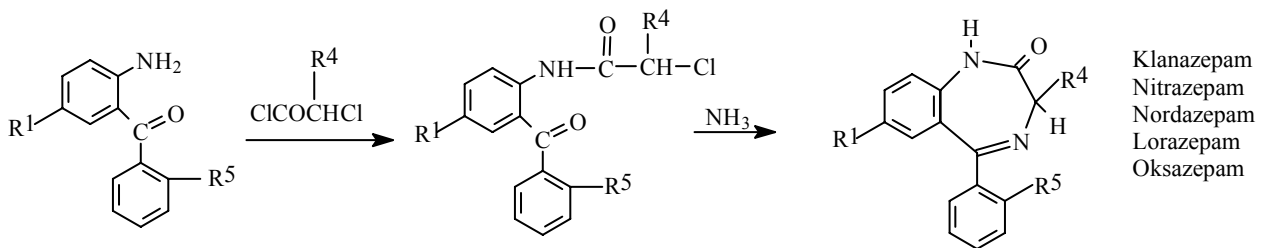
Tablo 9.8 (devam)

Pirazepam 5-fenil-7-kloro-1-siklopropilmetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl		=O	-H	-H
Temazepam 5-fenil-3-hidroksi-7-kloro-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-CH ₃	=O	-OH	-H
Lormetazepam 3-hidroksi-5-(2-klorofenil)-7-kloro-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-Cl	-CH ₃	=O	-OH	-H
Estazolam 8-kloro-6-fenil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepin	-Cl			-H	-H
Adinazolam 6-fenil-8-kloro-N,N-dimetil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-1,4-benzodiazepin-1-metanamin	-Cl			-H	-H
Alprazolam 6-fenil-8-kloro-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepin	-Cl			-H	-H
Triazolam 8-kloro-6-(2-klorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepin	-Cl			-H	-Cl

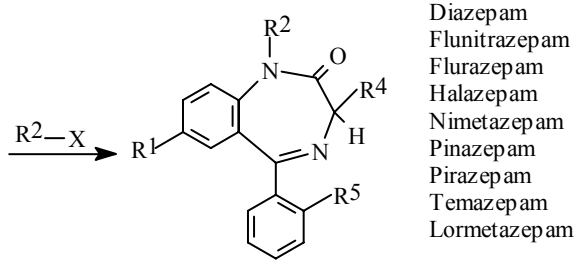
1,4-Benzodiazepin türevi bileşiklerin sentezinde çeşitli metotlar bilinmektedir. En sık kullanılan metoda göre, p-süstitüenilinin o-süstitüe benzoil klorür ile çinko klorür varlığında reaksiyonundan kinazolin türevleri hazırlanır. Kinazolin yapısının asit ortamda hidrolizi ile kazanılan 2-amino benzofenon türevleri, pek çok 1,4-benzodiazepin türevlerinin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılır.



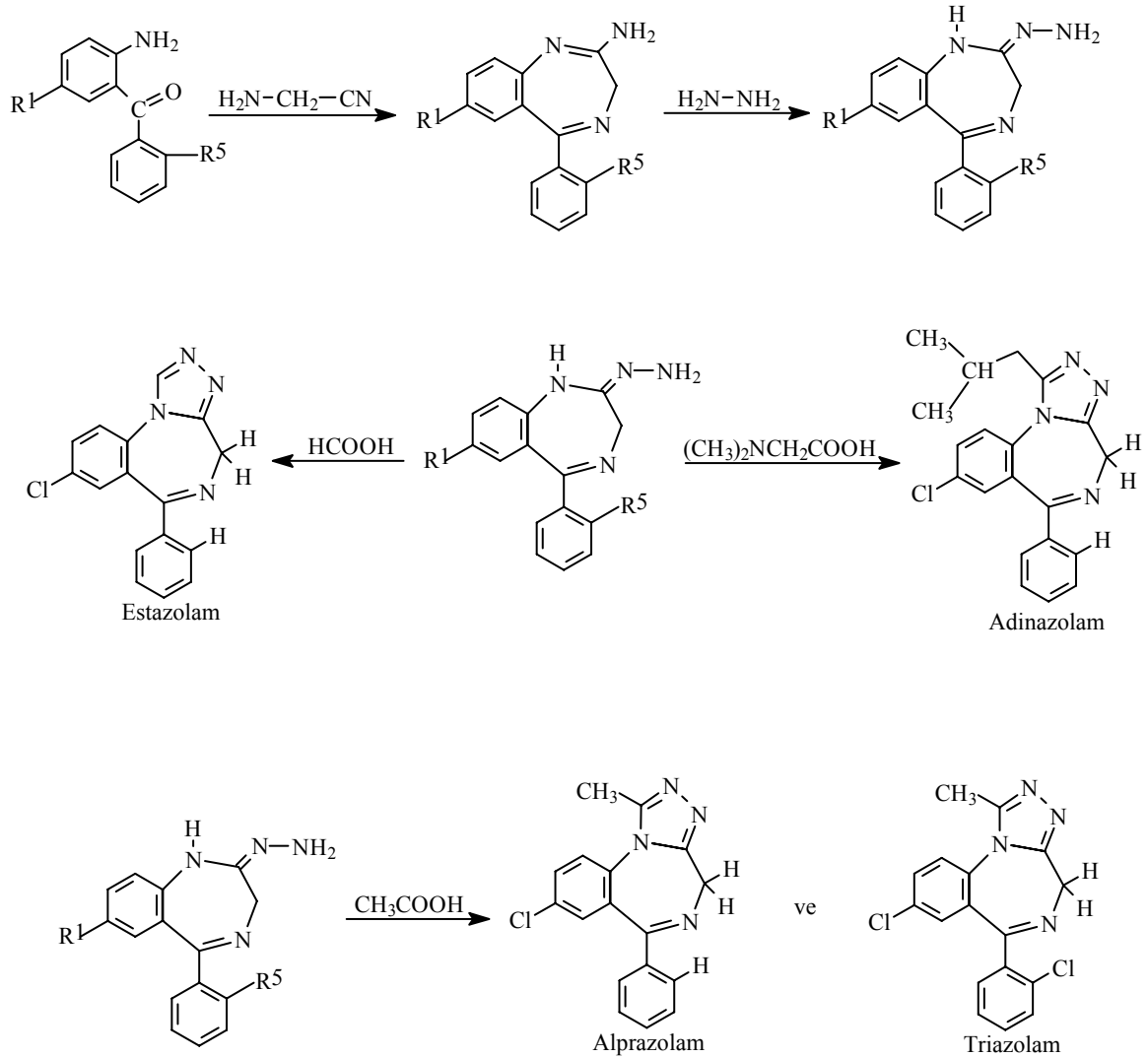
2-Aminobenzofenon türevlerinin kloro asetil klorür ve takiben amonyakla reaksiyonu ile 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on türevleri hazırlanır. Bu türevlerin alkillenmesi ile 1-süstitüe-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on türevleri elde edilir.



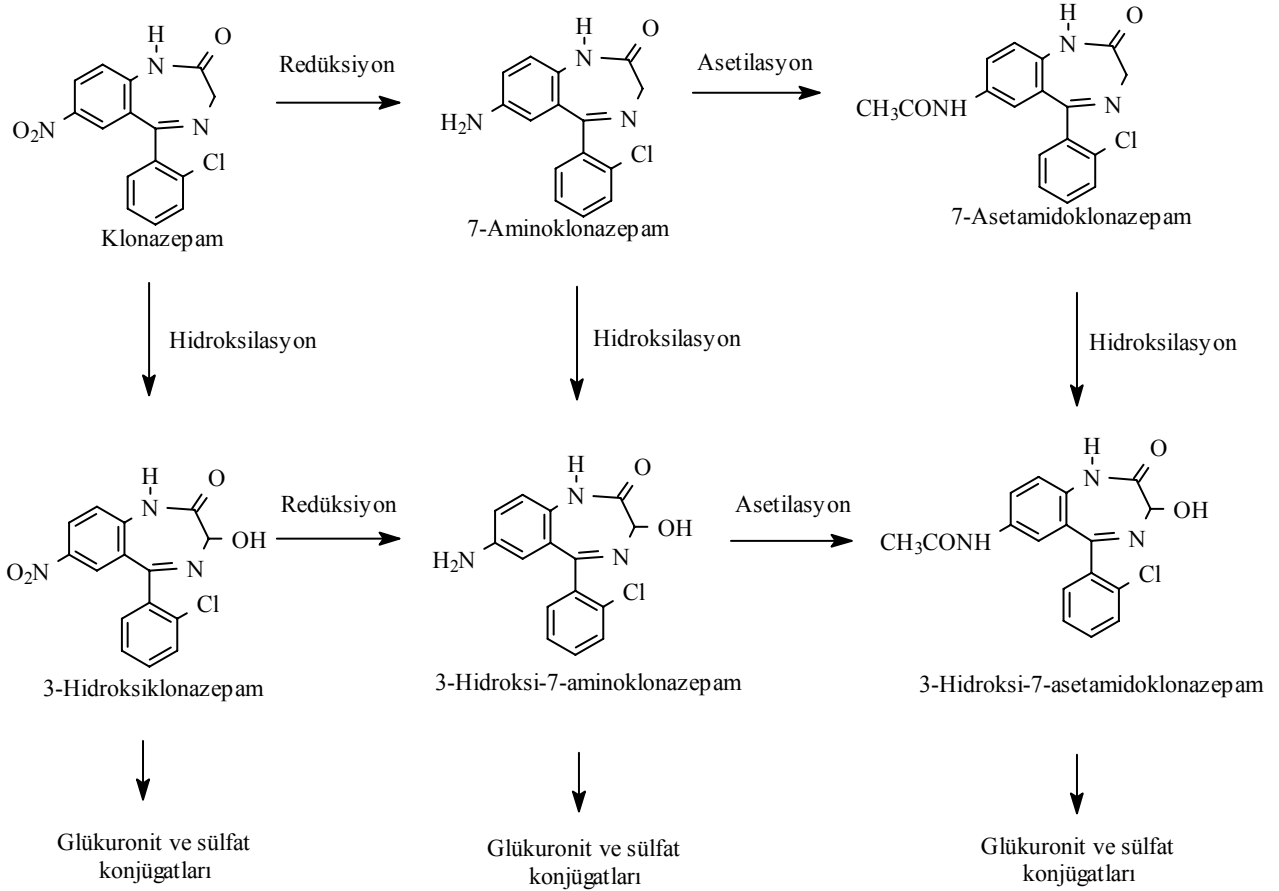
Sinir Sistemi İlaçlar



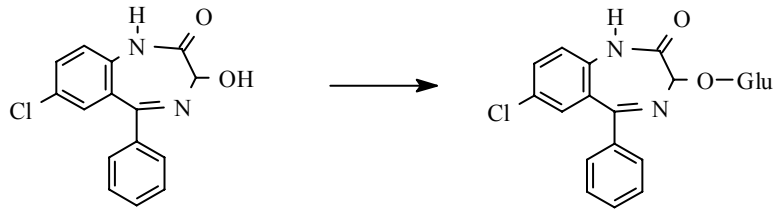
2-Amino benzofenonun amino asetonitril ve daha sonra hidrazin hidratla reaksiyonundan 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hidrasyonu oluşur. Bu bileşiğin formik asit, asetik asit ve dimetil amino asetik asitle reaksiyonu sonucunda estazolam, alprazolam, triazolam ve adinazolam gibi triazola benzodiazepin türevi ilaçlar elde edilir.



Klonazepam, büyük miktarda karaciğerde metabolize edilir. Esas olarak metabolitleri halinde itrah edilmesine rağmen dozun % 1'inden azı idrarla değişmeden atılır. Klonazepamın metabolitleri aşağıda gösterilmiştir.



Lorazepamın esas biyotransformasyon yolağı, karaciğerde glükronik asitle üçüncü konumdan konjugasyonudur. Küçük bir miktarda diğer yollarla hidroksilorazepam veya kinazoline ya da kinazolin karboksilik asit türevlerine metabolize edilir.

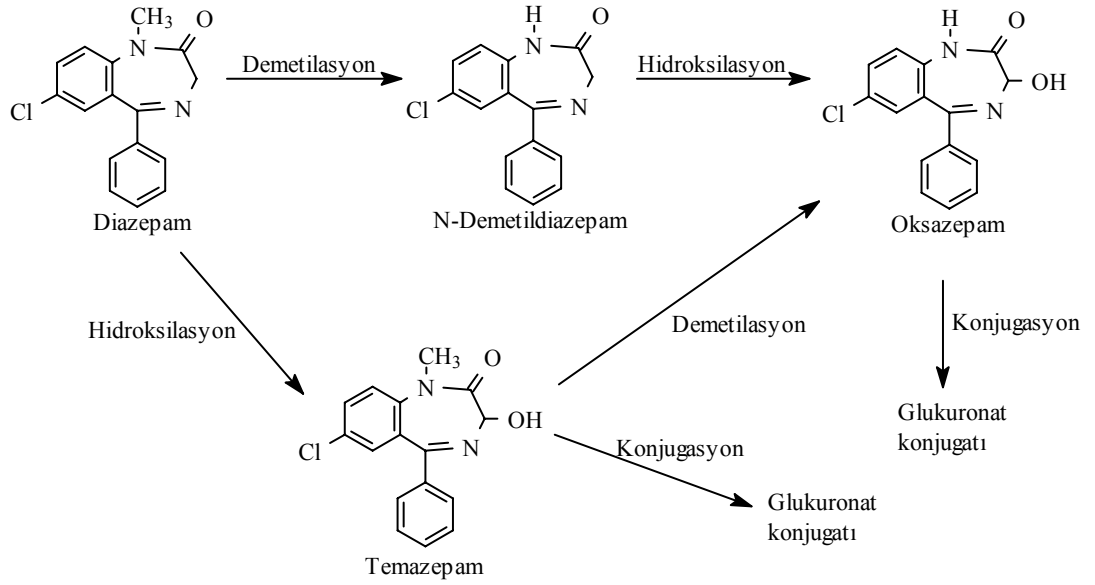


Benzodiazepin türevi sedatif-hipnotiklerden diazepam, karaciğerde metabolize olur ve çok küçük oranda metabolit safra yoluyla intestinal kanala atılır. N-demetilasyon, hidroksilasyon ve glükuronik asit konjugasyonu şeklinde üç ana biyotransformasyon yolağından söz edilebilir.

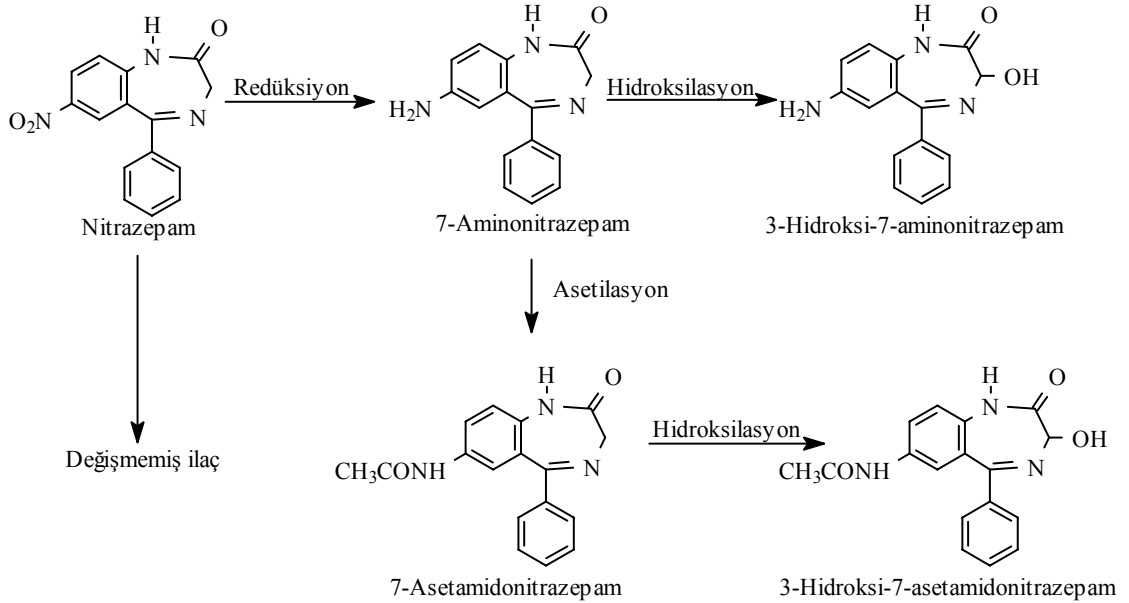
Biyotransformasyonla diazepamın aktif üç metaboliti oluşur. Bunlardan en önemlisi N-demetildiazepamdır. Diazepama benzer bir farmakodinamik profile sahiptir, fakat daha uzun bir yarı ömrü vardır. Hidroksilasyonla yine aktif metaboliti olan oksazepam dönüşür. Fakat aktif bu metabolit, glükuronik asit ile konjüge edildiği ve idrarla atıldığı için nispeten kısa ömre sahiptir. Üçüncü aktif metaboliti, temazepam olup, diazepamın hidroksillenmiş ürünüdür.

Temazepam, büyük oranda karaciğerde biyotransformasyona uğrar, doğrudan glükuronik asitle konjüge edilip idrarda atılabildiği gibi konjugasyondan önce oksazepamı oluşturmak üzere N-demetillenebilir ve ardından glükuronik asit ile konjugasyonu sonucu inaktif metabolitine dönüşür. Oksazepamın büyük bir kısmı glükuronat konjugatına metabolize olurken çok az kısmı değişmeden atılır.

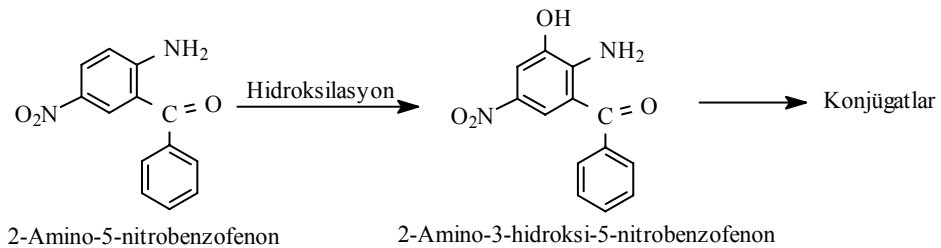
Sinir Sistemi İlaçlar



Nitrazepamın biyotransformasyonu, esas olarak nitro grubunun inaktif amin türevine redüksiyondur. Sonraki aşamada ise asetilasyonla 7-asetamido türevi (ana metabolit) meydana gelir. Aynı zamanda da üçüncü konumdan hidroksilasyon gerçekleşmektedir.

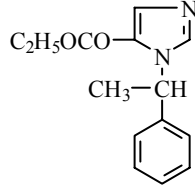


Hidroksilasyon sonrası benzodiazepin halkasının parçalanmasını takiben 2-amino-3-hidroksi-5-nitrobenzofenon oluşması söz konusudur. Nitrazepamın bütün metabolitleri inaktiftir.



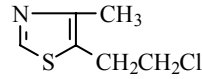
9.3.9. Diğer Bileşikler

Etomidat : (R)-1-(1-Feniletıl)-1H-imidazol-5-karboksilik asit etil esteri

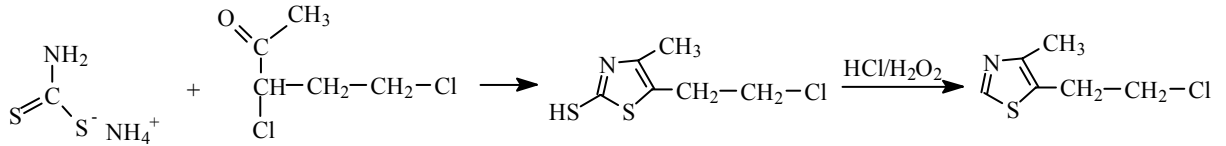


Anestezi uygulamalarında kısa etkili hipnotik olarak kullanılır. İntravenöz uygulanan etomidat, normal indüksiyona izin veren ve anesteziyi devam ettiren yeterince uzun, derin uykuya neden olur. Genel anestezikler konusunda ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Bkz. 8).

Klometiazol : 5-(2-Kloroetil)-4-metiltiazol



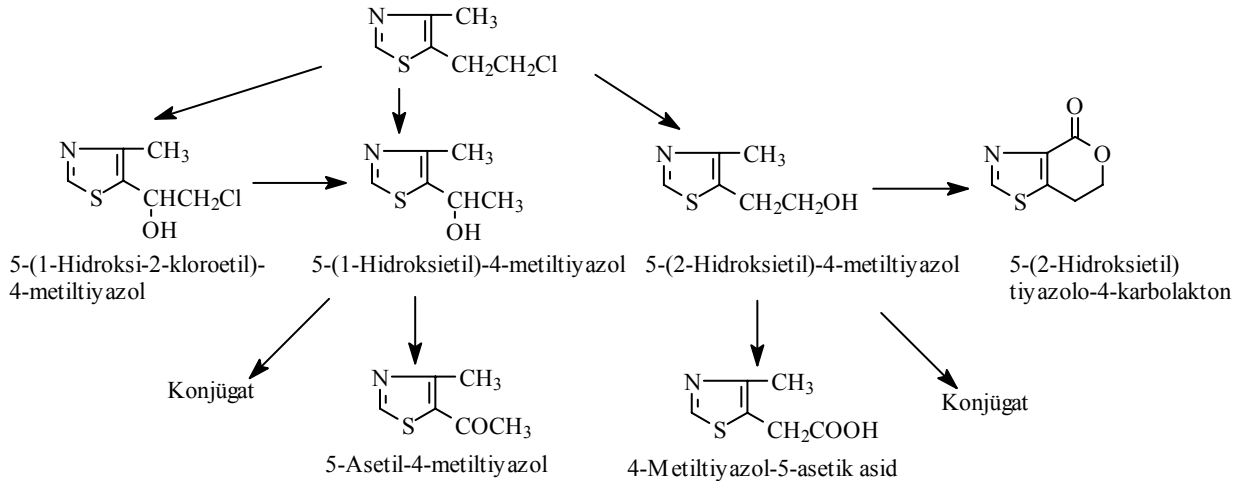
Amonyum ditiyokarbamatın 1,3-dikloro-4-okso-pentan ile reaksiyonundan elde edilir.



Hipnotik olarak uzun süreli kullanımdan sonra uyku potansiyelinde bir düzen meydana getirir. Klometiazolün % 1'den az miktarı metabolize olmadan idrarla atılırken büyük kısmı metabolize olur. Metabolizmasında dört ana yoldan bahsetmek gerekir:

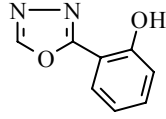
- 5-(1-hidroksi-2-kloroetil)-4-metiltiazolü vermek üzere hidrosilasyon,
- 5-(2-hidroksietil)-4-tiyazolo karboksilik asit laktonu vermek üzere deklorizasyon, oksidasyon ve dehidratasyon,
- 4-metiltiazoloasetik asit vermek üzere deklorizasyon ve oksidasyon,
- 4,5-demetiltiazolo-N-oksit-S-oksit vermek üzere N- ve S-oksidasyon.

Klometiazolün deklorizasyon ve hidrosilasyon sonucu oluşan 5-(1-hidroksietil)-4-metiltiazol ve 5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazol metabolitleri glükuronat konjugatına uğrar.



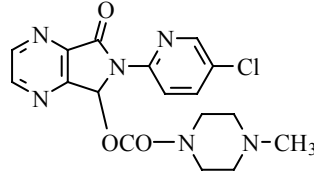
Sinir Sistemi İlaçlar

Fenadiazol: 2-(1,3,4-Oksadiazol-2-il)fenol



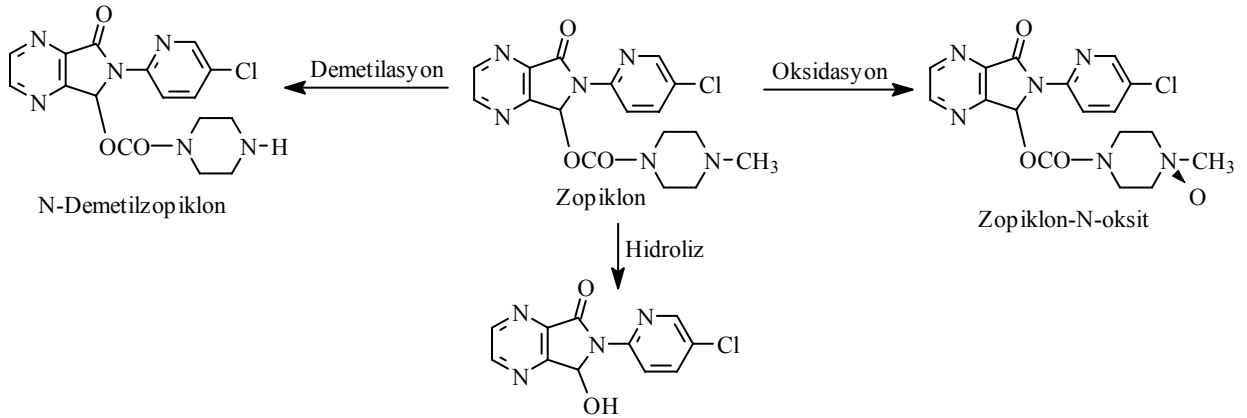
Fenadiazol, sedatif olarak sık uyanmaların ve sinir gerginliği durumlarının tedavisinde kullanılır.

Zopiklon: 4-Metil-1-piperazinkarboksilik asit 6-(5-kloro-2-piridinil)-6,7-dihidro-7-okso-5H-pirol[3,4-b]-pirazin-5-il ester

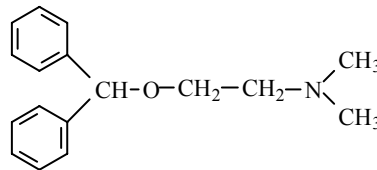


Zopiklon, yüksek afiniteyle belli başlı benzodiazepin reseptörlerine bağlanan bir bileşiktir. Gece uyanmalarının sayısında ve uykunun başlangıç potansiyelindeki azalma ile uyku miktarını artırır.

Zopiklonun % 4-5'i değişmeden itraht edilirken çok büyük miktarı üç ana yolakla metabolize olur. Oksidasyonla N-oksit türüne, demetilasyonla N-demetil türüne metabolize olur, hidrolizle ester grubu açılır.



Difenhidramin : 2-Difenilmetoksi-N,N-dimetiletilamin



Bazı antihistaminik ve antikolinergik ilaçlar, aynı zamanda sedatif-hipnotik özellikler gösterirler. Antihistaminik etkiye sahip olan difenhidramin, sedatif olarak da kullanılmaktadır. Bu bileşik, antiallerjik ilaçlar bahsinde ayrıntılı olarak incelenecektir (Bkz. 34).

9.4. Endojen uyku maddeleri ve benzerleri

Bu konuda yenilik olarak kabul edilecek olan uyku faktörleri araştırmaları *Pieron* ve arkadaşları tarafından 1913 yılında başlatılmış, *Monnier* ve arkadaşları 1963 yılında delta-uyku-indükleyen peptit (delta-sleep-inducing peptide: DSIP) izolasyonunu yapmışlardır. Yapının Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu amino asit dizilişine sahip bir nonapeptit olduğu 1975 yılında tanımlanmış ve 1977 yılında sentezlenmiştir. Diğer endojen uyku faktörlerinin interlökin-1, muramil peptitler, prostoglandin D₂ ve uyku destekleyici madde (sleep-promoting substance: SPS) belirlenmiş ve günümüzde bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Müstahzarlar:

Diazepam : Diapam (Tems), Diazem (Deva), Diazepam Desitin (Medsan), Lizan (Nobel), Nervium (Saba), Spazma-Valibrin (Mulda), Zepam (Akpa)

Diphenhidramine hidroklorür : Allerjin, Diyenil (Gülsa), Asthmadol (Bozok), Benadryl, Benafed, Benylin, Caladryl (E. Warner Lambert), Benil, Tanol (Akdeniz), Benison, Metorfan, Neo-Jucodine (Tems), Defeks (Berk Farma), Fenidin (Merkez Lab.), Fenotral, Tuseptil (Münir Şahin), Gayaben (Bilim), Hydryllin (Ali Raif), Kalmosan, Pereks (Kurtsan), Ovadril (Toprak), Pedilin (Abdi İbrahim), Saltazinc (En)

Etomidat : Hypnomidate (Sanofi-Doğu)

Fenobarbital : Antiastım (Öztürk), Bellergal (Novartis), Luminal, Luminalettin (Bayer), Paranox (Sanofi-Doğu), Pedimat (İlsan), Pirofen (Deva)

Klonazepam : Rivotril (Roche)

Kloral hidrat : Dilan (T. Günal)

Lorazepam : Ativan (Wyeth)

Meprobat : Danitrin forte (Deva), Mepro (Lokman)

Triklofos sodyum : Tricloryl (Glaxo Wellcome)

Zopiklon : Imovane (E.R.P.)