

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi
Cilt 23 — Sayı : 1-2, 1994'den Ayrı Baskı

Yeni Geliştirilen Benzodiazepin Türevleri ve Biyolojik Etkileri
New Benzodiazepine Derivatives and Biological Activities

Özlem TEMİZ

Esin ŞENER

Yeni Geliştirilen Benzodiazepin Türevleri ve Biyolojik Etkileri

New Benzodiazepine Derivatives and Biological Activities

Özlem TEMİZ*

Esin ŞENER*

ÖZET

Benzodiazepin türevleri, santral ve periferik tipte farklı reseptörlerle etkileşebildiği için trankilizan, antidepressan, kas gevşetici, antikonvülzan, sedatif, analjezik, antienflamatuvar, anksiyolitik gibi çok farklı etkiler göstermesi nedeni ile geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

Benzodiazepin reseptörleri ve etkin metabolitleri incelenilerek yeni benzodiazepin türevi bileşiklerin sentezlenmesi ve biyolojik etkilerinin araştırılması sürdürülmektedir. Bu çalışmada, yeni geliştirilen benzodiazepin türevlerinin sentezleri ve etki çalışmaları derlenmiştir.

SUMMARY

The benzodiazepines, have various biological activities including anxiolytic, anticonvulsant, sedative, myorelaxant, analgesic and antidepressant that they can interact with the central and periferic benzodiazepine receptors, are widely used.

Investigations on the benzodiazepine receptors and active metabolites cause the synthesis and biological activity studies continue. In this study, the synthesis and biological activities of new benzodiazepine derivatives are reviewed.

Anahtar Kelimeler: Benzodiazepin, Anksiyolitik, Sedatif, Antidepressan.

Key Words: Benzodiazepine, Anxiolytic, Sedative, Antidepressant.

Redaksiyona verildiği tarih: 8.3.1994

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmsosötik Kimya Anabilim Dalı 06100
Tandoğan / ANKARA

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) üzerinden etkilerini gösteren trankiliyan benzodiazepin türevlerinden en iyi bilinenleri arasında klorpromazin, klordiazepoksid, diazepam, bromozepam yer almaktadır (1). Bir kısım benzodiazepin türevleri ^3H ile radyoaktif olarak işaretlenerek Santral sinir sisteminde bağlanma yöresine olan yüksek affiniteleri incelenmiş (2) ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerini indirekt olarak etkileyerek GABA mimetik etki yaptıkları bulunmuştur (3). Bu etkilerini gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanarak değil de, nöronlarda klorür kanalları ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörleri ile keşfetlenmiş santral benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek gösterdikleri saptanmıştır (3–5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, beyin dışında bazı organlarda da periferik tipte benzodiazepin reseptörleri olduğunu göstermiş ve bu reseptör yapılarının aydınlatılması yönünde araştırmalar yoğunlaşmıştır (3,6–13).

Diğer taraftan benzodiazepinlerin metabolizmaları incelenildiğinde, özellikle uzun süreli etki gösterenlerin karaciğerde aktif metabolitlerine dönüştükleri görülmüştür (3). Bu nedenle daha çok, Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisinden (HP LC) yararlanılarak yapılan metabolizma çalışmaları da sürdürülmektedir (14–18).

Benzodiazepinlerin beyinde santral tipte reseptörlerinin olmasıının yanı sıra, beyin dışındaki bazı organlarda da periferik tipte reseptörlerinin bulunması ve farklı nöromediyatörlerle etkileşmelerinden dolayı bu grup bileşiklerde çeşitli etkiler görmek mümkündür. Son yıllarda araştırmalar benzodiazepin halkası üzerinde değişik gruplar taşıyan türevlerin anksiyolitik, antidepressan, sedatif, kas gevşetici, analjezik, antiallerjik, nöroleptik, antienflamatuvar ve kolesistokinin antagonist gibi çok sayıda etkiden sorumlu olabileceğini göstermiştir (2, 4–5, 19–30).

Bu nedenlerden ötürü, bu makalede son yıllarda geliştirilen benzodiazepin türevlerinin sentezleri ile birlikte etkilerinin incelenerek sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yeni Geliştirilen Benzodiazepin Türevlerinin Etkileri ve Sentezleri

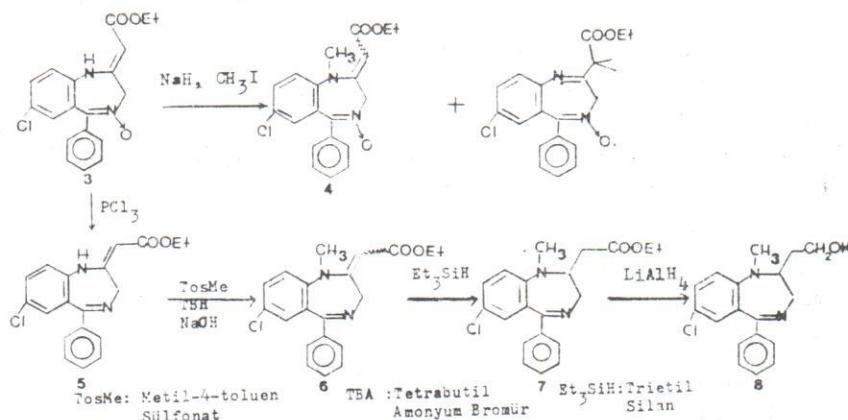
Benzodiazepin halkası üzerinde çeşitli konumlarda değişik sütstituentler taşıyan bileşiklerde saptanan etkiler aşağıda verildiği gibi sınıflandırılarak incelenebilir:

- 1- Anksiyolitik etkili benzodiazepin türevleri
- 2- Antidepressan etkili benzodiazepin türevleri
- 3- Sedatif ve Antikonvülzan etkili benzodiazepin türevleri
- 4- Nöroleptik etkili benzodiazepin türevleri
- 5- Analjezik ve antienflamatuar etkili benzodiazepin türevleri
- 6- Antiallerjik etkili benzodiazepin türevleri
- 7- Kolesistokinin antagonist etkili benzodiazepin türevleri

1- Anksiyolitik Etkili Benzodiazepin Türevleri

Anzini ve Ark. metaklazepamın güçlü aktivitesinin, N ve O-demetilasyon ile oluşan metabolitlerinden kaynaklanması esas alarak bir seri bileşik sentezlemiş ve etkin anksiyolitik etki gösterdiklerini saptamışlardır (19). Araştırmacılar yapı-etki çalışmaları sonucunda, en fazla etkinin 2. konumda ekzojen karbon-karbon arası çifte bağ taşıyan bileşiklerde göründesinden dolayı, reseptörle etkileşmede, 1,4-benzodiazepin halkasının 2. konumuna bağlı olan C atomunun sp^2 hibridasyonu göstermesi gerektiğini bildirmiştir. Nitekim 2. konumdaki ekzojen karbon-karbon arasındaki çifte bağın redüklənməsi ile hazırlanan türevde etki kaybı saptanmıştır (19).

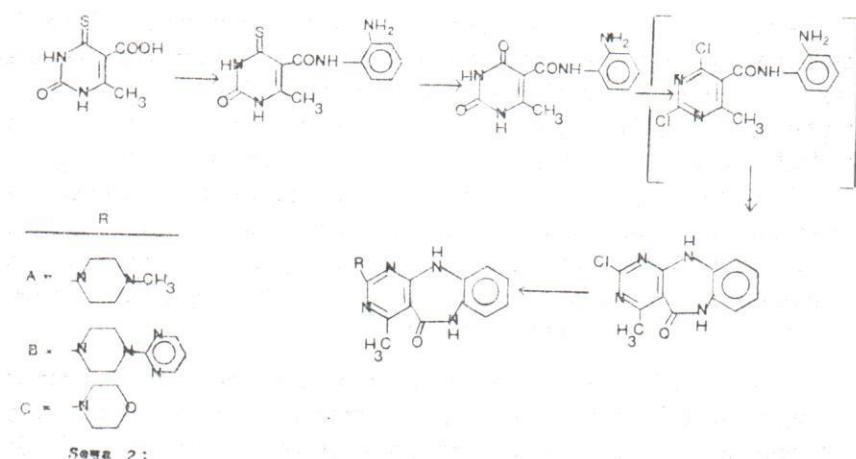
7-kloro-2,3-dihidro-2-sübstitüe-1-metil-5-fenil-1H-(1,4)benzodiazepin türevlerinin sentezleri 1,4-benzodiazepin-N-oksitin değişik reajanlar ile muamelesi sonucunda gerçekleştirilmişdir (19) (Şema 1).



2- Antidepressan Ekili Benzodiazepin Türevleri

Dlugozs tarafından yapılan araştırmada Şema 2 de verilen pirimido (4,5-b) (1,5) benzodiazepin türevi bileşiklerin antidepressan etkileri test edilmiş ve türevlerden A ve B nin güçlü antidepressan etkilerinin yanısıra zayıf analjezik aktivitete de sahip oldukları saptanmıştır (20).

Araştırmacı pirimido (4,5-b) (1,5) benzodiazepin türevlerini, 1,2, 3,4-tetrahidro-6-metil-2-okso-4-tyiyokso-5-pirimidin karboksilik asitleri başlangıç maddesi olarak kullanarak sentezlemiştir (20) (Şema 2).



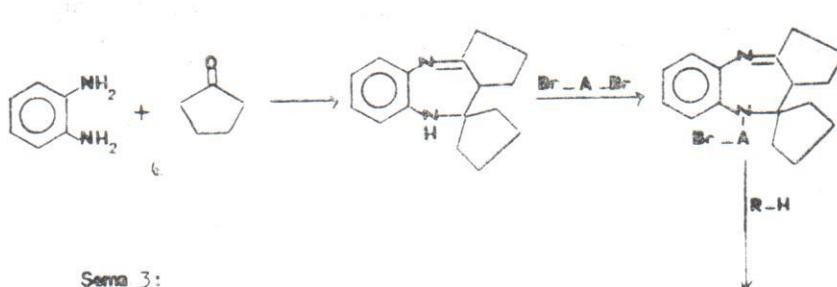
3. Sedatif ve Antikonvülzan Etkili Benzodiazepin Türevleri

5. Konumda bazik fonksiyonel grup taşımakta olan 5-sübstítüe-2,3-siklopentano-3,4-dihidro-4-spirosikloperataro-1,5-benzodiazepin türevlerinin (Tablo 1) özellikle etkin antikonvülzan ve sedatif etkilere sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca bileşiklerde ikincil etki olarak analjezik etki de saptanmıştır (21).

Dhasmana ve Ark. 5-sübstítüe-2,3-siklopentano-3,4-dihidro-4-spirosiklopentano-1,5-benzodiazepin türevlerini o-fenilendiaminden hareketle ve 2 basamakta gerçekleştirmiştir (21) (Şema 3) (Tablo 1).

Stefencich ve Ark. nın yaptıkları bir çalışmada 5H-imidazo (2, 1-c) (1,4) benzodiazepin türevlerinin (Tablo 2) farmakolojik etkileri ve bazı biyolojik aminler ile etkileşmeleri hayvan deneyleri ile test edilerek

incelenildiğinde, bileşiklerin çoğunun sedatif ve kas gevşetici etkilerinin klordiazepoksit ile kıyaslanabilir özellikle olduğu saptanmıştır. Bileşiklerde antiserotonin ve adrenolitik etkilere rastlanılamamıştır (22).



Şema 3:

Bil. No.	R	A	
1	piroldin	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
2	morfolin		
3	piperidin		
4	2-metilpiperidin		
5	piroldin	CH ₂ CH ₂	
6	morfolin		
7	piperidin		
8	2-metilpiperidin		

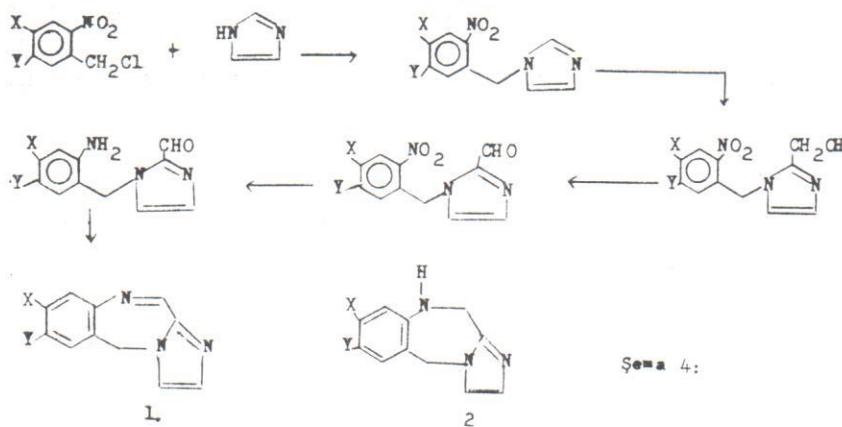
Tablo 1 . 2,3-siklopentano-5-(β-N-heterosikloetil / -N-heteropropil)-3,4-dihidro-4-spirosiklopentano-1,5-benzodiazepin türevleri.

5-H-imidazo (2,1-c) (1,4) türevlerinin sentezleri, 1-(2-nitrobenzil)imidazolun formaldehit ile hidroksimetilasyonu, ardından mangandioksit ile oksidasyonu ve demirsülfat ile muamelesinden sonra elde edilen ara ürün aminoaldehitin intramoleküler siklizasyonu ile gerçekleştirılmıştır (22) (Şema 4) (Tablo 2).

Corelli ve Massa'da bir seri 6H-pirolo (1,2-a) (1, 4) benzodiazepin türevi bileşik için, santral sinir sistemindeki etkilerine dair yaptıkları farmakolojik testler sonucunda bileşiklerin potent sedatif etkiye sahip olduklarını saptamışlardır (23) (Tablo 3).

4- Nöroleptik Etkili Benzodiazepin Türevleri

Chakrabarti ve Ark. bir seri imidazo (1, 5)-, (1, 2, 3) triazolo (1, 5)- ve pirido (1, 5) benzoadiazepin türevi bileşigin farmakolojik etkilerini incelemişler ve türevlerin nöroleptik etkiye sahip olduklarını sap-



1		2	
Bil. No.	X	Y	
1a	H	H	
1b	OCH ₃	OCH ₃	
1c	OBz	OCH ₃	
1d	O—CH ₂ —O		
1e	H	Cl	
			2a
			2b
			2c

Tablo 2. 5H-imidazolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin ve 10,11-dihydro-5H-imidazolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin türevleri.

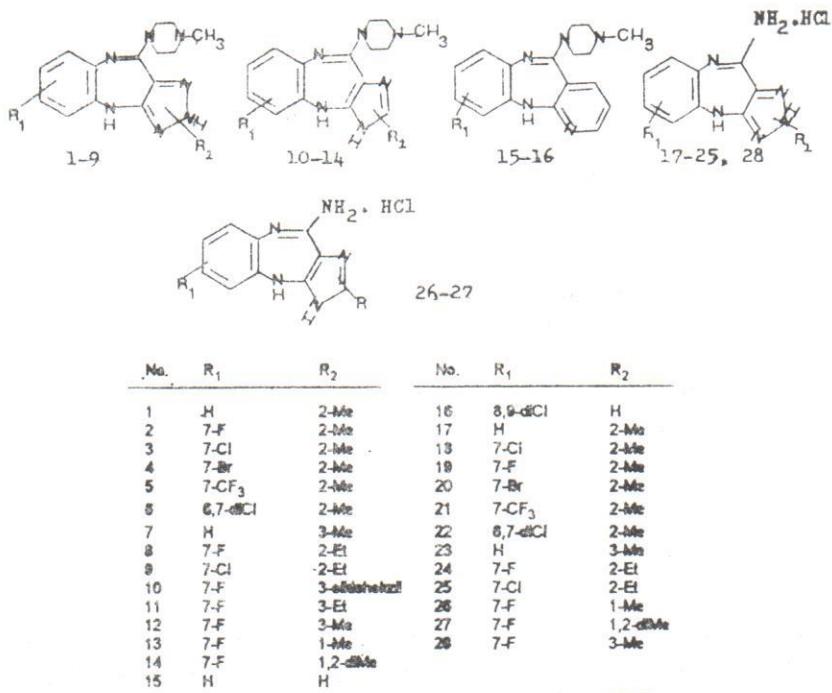


No.	R	No.	R
1	Et	5	H
2	p-Cl-fenil	6	Me
3	p-NO ₂ -fenil		
4	Me		

Tablo 3. 6H-pirolo (1,2-a) (1,4) benzodiazepin türevleri.

tamışlardır. Türevlerin nöroleptiklerin etkilerini dopamin reseptörleri üzerinden gösterdikleri ileri sürülmektedir. Bileşiklerin etkileri, etki yöresi için ³H spiperon ile invitro yarışmaları ve sıçanlarda şartlı

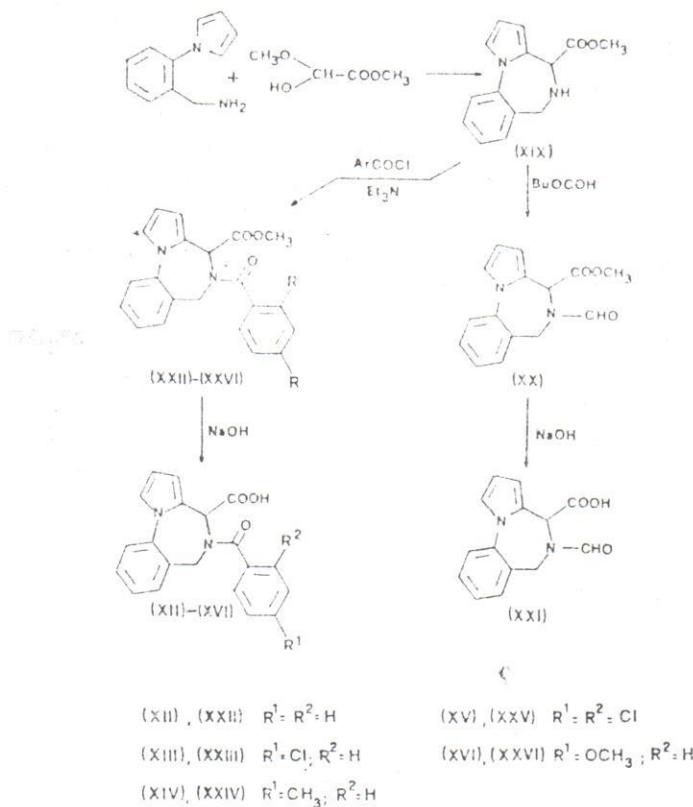
kaçma cevabını önlemeleri şeklinde değerlendirilmektedir. Türevler içerisinde en potent etkiyi, triazolobenzodiazepinler göstermektedir. Bu bileşiklerde, 7. konumdan halojen ile sübstansiyon nöroleptik aktiviteyi artırmaktadır. Ancak 6, 7-dikloro türevlerinde ve 7-triflometil sübstansiyonu ile etkinin azaldığı gözlenmiştir. Tüm etkin bileşiklerde 2. konumda yer alan etil grubunun metile nazaran etkiyi artırdığı, 3. konumda metil taşıyan türevlerin ise inaktif olduğu belirtilmiştir. Ayrıca benzodiazepin halkasının 2 ve 3. konumlarından kondanse olmuş heteroaren grubunun bazisitesinin etki için önemli olduğu saptanmıştır (24) (Tablo 4).



Tablo 4. (1,2,3) triazolo (4,5-b) (1,5)-, imidazolo (4,5-b) (1,5)-, pirido (2,3-b) (1,5) benzodiazepin türevleri.

5- Analjezik ve Antienflamatuvlar Etkili Benzodiazepin Türevleri

Massa ve Ark. tarafından 5-aroil-5,6-dihidro-4H-pirolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin-4-karboksilik asit türevlerinin analjezik ve antienflamatuvlar etkileri tolmetin ve indometasin ile kıyaslamalar yapılarak incelenmiş ve bileşikler potent etkiye sahip bulunmuşlardır (25) (Şema 5).



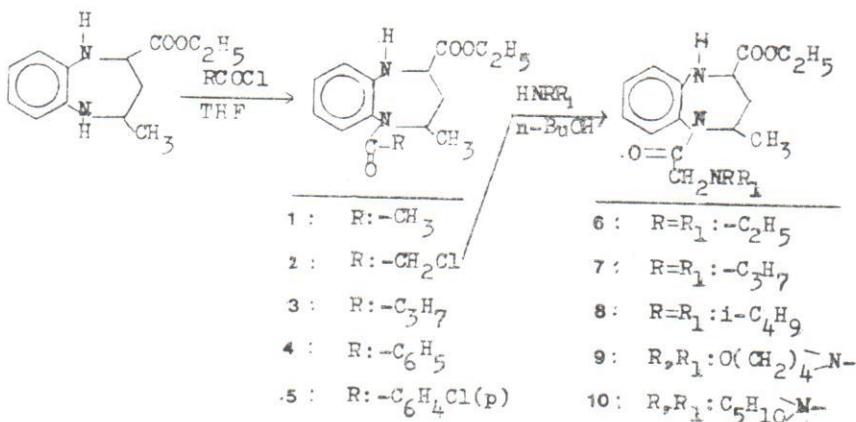
Şema 5.

Massa ve Ark. 5-aroil-5,6-dihidro-4H-piolo (2,1-a) (1,4) benzodiazepin-4-karboksilik asit türevlerini 1-(2-aminometilfenil)-1H-pirolo hidroklorürden hareketle sentezlemiştir (Şema 5).

Nawojski ve Ark. 5-sübstitüe-4-metil-1H-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-karboksilik asit etil esterlerinin potent analjezik etkiye sahip olduklarını saptamışlardır (Şema 6). Bu bileşikler içinde en etkin olanları 8, 9 ve 10 ile verilen türevlerdir. Bunlardan 10, etkin analjezik etkisinin yanısıra, maksimal elektroşok testi ile potent antikonvülzan etkiyede sahip bulunmuştur. Bu grup bileşikler içerisinde sadece 5'in anksiyolitik etki gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada hazırlanan türevlerde 5. konuma $-\text{COCH}_2\text{NRR}'$ grubu gelmesinin, COR grubuna

göre etkiyi artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle 5. konumda N,N-di-sübstitüeaminoasetil grubu taşıyan türevlerinin 6-10, 5-alkiloil grubu taşıyan bileşiklerden daha fazla etki gösterdiği bildirilmiştir (26).

Araştırmacılar, 4-metil-1H-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-karboksilik asit etil esterlerinin önce alkiloilklorürlerle muamelesi, ardından çeşitli sekonder aminler ile reaksiyonu sonucunda, 5-sübstitüe-4-metil-1H-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-karboksilik asit etiler-terlerinin sentezlerini gerçekleştirmiştir (26) (Şema 6).



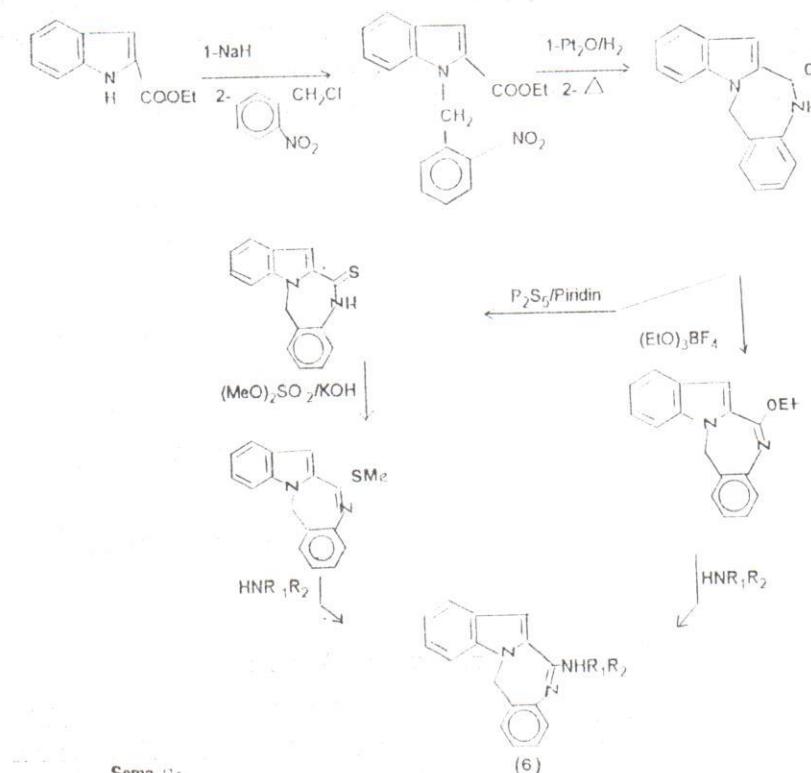
Şema 6 :

6- Antiallerjik Etkili Benzodiazepin Türevleri

Disodyumkromoglikatın (DSCG) proflaktik astım tevavisindeki klinik başarısı araştırmacıları, basofil veya mast hücrelerinden salınan mediyatörlerle karşı daha etkili inhibitörlerin geliştirilmesine yöneltmiştir. Bu amaçla yapılan bileşikler içerisinde 12-(siklikalkilamino) 6H-indolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin türevleri de yer almaktadır (Tablo 5). Indolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin çekirdeği ve amidin grubu taşıyan bileşikler invivo testlerde antihistaminik ve antiserotonin özelliklere sahip bulunmuşlardır. Tablo 2 de verilen türevlerden 6a-6c sıçanlardaki Pasif Deri Anaflaksisi (PCA) ve kobaylardaki Aktif Akciğer Anaflaksisi (ALA) testlerinde DSCG, ketotifen ve oxatomide ile eşdeğer ya da onlardan daha etkili bulunmuşlardır (27).

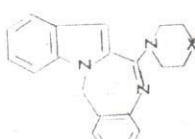
12-(Siklikalkilamino)6H-indolo(2, 1-c)(1, 4) benzodiazepin türevlerinin sentezleri, ilk olarak etilindol-2-karboksilatın NaH ve orto-nitrobenzilklorür ile muamelesi sonucunda ele geçen ara ürünün

PtO₂ / H₂ ile redüksiyonuyla laktam halkası taşıyan bileşilerin elde edilmesi ve laktam halkası üzerinden trietiloksonyumtetrafloroborat ile iminoeterler daha sonra uygun amidin türevlerinin hazırlanması şeklinde gerçekleştirılmıştır (Şema 7) (27).



Şema 7:

BIL No.	X
6a	NCH ₃
6b	N(CH ₂) ₃ OH
6c	NH
6d	NCOOC ₂ H ₅
6e	N(CH ₂) ₃ CH ₃
6f	O
6g	CHOH
6h	CH ₂

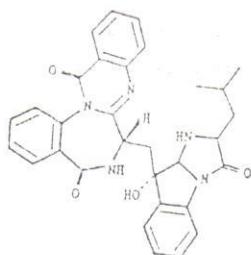


Tablo 5 . 12-(alkylamino)-6H-indolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepin türevleri.

7- Kolesistokinin Antagonisti Etkili Benzodiazepin Türevleri

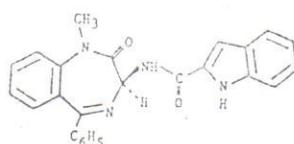
Kolesistokinin (CCK), gastrin ve sekretin, gastrointestinal kanal (GİK) fizyolojisinde önemli ölçüde rol oynayan polipeptid hormonlarıdır. CCK nin safra kesesi ve pankreatik enzim sekresyonundaki aktivitesi ve GİK patolojisindeki temel rolü henüz, hipotez halindedir. CCK, aynı zamanda SSS de nöromodülatör ve nörotransmitter olarak termoregülasyon, respirasyon, sedasyon ve analjezi gibi geniş bir grup fizyolojik fonksiyonlarda ilgilidir. Bu nedenlerle son yıllarda pek çok CCK reseptör antagonisti tanımlanmıştır.

Benzodiazepin halkası ile birlikte 3-indolin halkası da taşımakta olan Asperlicin, Aspergillus alliaceustan izole edilen doğal bir bileşik olup, ilk selektif nonpeptidal CCK antagonistidir (28) (Şekil 1). Bileşığın suda erirlüğünün düşük olması ve biyoyararlanımının zayıf olması nedeni ile terapötik etkinliği yeterli olmamaktadır. Evans ve Ark. bileşiği anti CCK aktivitesi yönünden ayrı ayrı 1,4-benzodiazepin halkası ve 3-indolin bölgesi üzerinde durarak incelemişlerdir. Asperlicindeki 1,4-benzodiazepin halkası ve CCK nin C terminalindeki aminoasitlerden birisi olan L-triptofanın analogu olan 3-indolin bölgesi nonpeptidal ve oral olarak aktif CCK antagonistlerinin dizaynı için temel alınmış ve yüksek potansiyale sahip L-364,718 kodu ile verilen (Şekil 2) bileşik geliştirilmiştir (29). Bu bileşik klinik olarak iki açıdan önemlidir; Periferal reseptörleri için selektif kompetitif inhibitör olmasının yanısıra, çok iyi bir oral biyoyararlılık göstermektedir.



ASPERLICIN

Şekil: 1

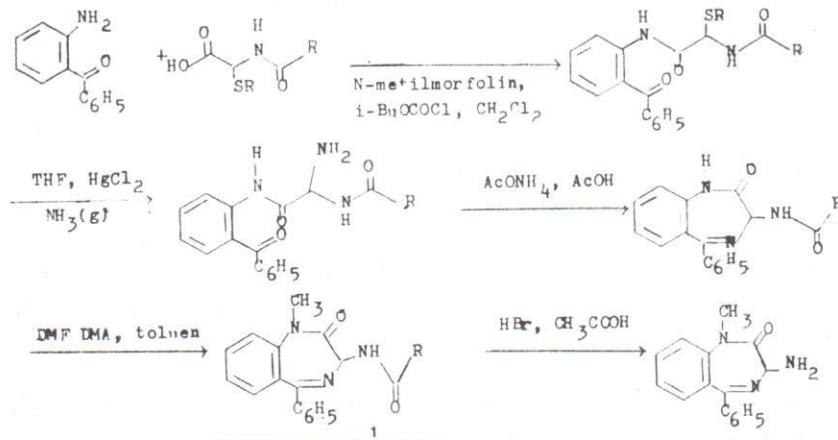


L-364,718

Şekil: 2

L-364,718 Prototip olarak ele alınarak, CCK nin C terminalindeki aminoasitlerden bir diğeri olan tirozin yapısı esas alınarak, 1,4-benzodiazepin-2-on ve tirozin kalıntı taşyan türevler hazırlanmış ve Tablo 6 da verilmiştir. Bu bileşikler tasarlanırken, amaç etkin CCK antagonistleri elde etmek olduğu gibi, bunun yanısıra tirozinin gastrine dönüşümü ile gastrin reseptörlerine affinité göstermeleri nedeniyle gastrin tipi aktivite de elde etmektir (30).

Varnavas ve Ark. 2-aminobenzofenonu başlangıç maddesi olarak kullanarak bunun α -aminoglisin türevleri ile önce sıklızasyonunu sağlamış daha sonra 3-amino grubunun amidasyonu ile 3-amino-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on türevlerini hazırlamışlardır (30) (Şema 8) (Tablo 6).



Şema 8:

Ril. No.	R
1a	-CH ₂ -CH ₂ -  -NH ₂
1b	
1c	-CH ₂ - 
1d	
1e	
1f	

THF:Tetrahidrofuran
DMF:Dimetilformamid
DMA:Dimetilasetal

Tablo 6 . 3(R,S)-amino-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil 2H-1,4-benzodiazepin-2-on türevleri.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Benzodiazepin türevlerinin sentezleri için geliştirilen yöntemler çok çeşitli olmakla birlikte, sentezler genellikle uygun başlangıç madde^{ler} kullanılarak, sıklızasyon reaksiyonları şeklinde gerçekleştirilmiştir (20-22, 25, 27, 30).

Yapılan incelemelerde beyinde BZ_1 ve BZ_2 olarak isimlendirilen iki tür benzodiazepin reseptörünün bulunduğu ve bunların affinité sabitlerinin birbirine benzettiği saptanmıştır. Santral benzodiazepin reseptörlerinin, GABA reseptörleri ve klorür kanalları ile kenetlenmiş olarak bulunmalarının yanısıra, beyin dışındaki bazı organlarda da periferik tipte benzodiazepin reseptörlerinin yer aldığı bulunmuştur (3). P tipi reseptörler adı verilen bu reseptörler periferde böbrek ve adrenal kortekste bulundukları gibi SSS de bazı nöronlarda da yer almaktadırlar (3). Bunun sonucunda benzodiazepin türevleri, farklı benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek değişik etkiler gösterebilme^{tedirler}. Bunlar arasında trankilizan, antikonvülzan, sedatif, kas gevşetici, analjezik, antienflamatuvat, antidepressan, kolesistokinin antagonistisi gibi etkiler sayılabilir (19-30).

Araştırmalar benzodiazepin halkasında, 1, 2, 3, 4 ve 5. konumdan sübstiyonun etki şekli üzerinde (20-21, 25-27, 30), 6 ve 7. konumlardaki sübstiyonun ise etki şiddeti üzerinde etkili olduğunu (24) göstermektedir.

İncelemelerde, 5-sübstitüe-2,3-siklopentano, 3, 4-dihidro-4-spirosiklopentano-1,5-benzodiazepin türevlerinin etkin antikonvülzan ve sedatif (21), pirimido(4,5-b)(1,5)benzodiazepin türevlerinin antidepressan (20), 5-aroil-5,6-dihidro-4H-(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-4-karboksilik asit türevleri (25) ve 5-sübstitüe-4-metil-1H-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-karboksilik asit etil esterlerinin (26) analjezik ve antienflamatuvat, 12-(siklikalkilamino)-6H-indolo(2, 1-c) (1,4) benzodiazepin türevlerinin (27) antiallerjik ve 1,4-benzodiazepin-2-on yapısı taşıyan bir grup bilesigin kolesistokinin antagonistisi tipinde (30) etkilere sahip oldukları saptanmıştır. Yine; 5H-imidazo(2, 1-c) (1,4) benzodiazepin türevlerinde sedatif ve kas gevşetici etkiler (22), bazı 2-sübstitüe-1,4-benzodiazepin türevlerinde (19) anksiyolitik etki saptanırken, bir grup araştırmacı da nöroleptik etkili bulunan (1,2,3) triazolo (1,5)-, pirido (1,5) benzodiazepin türevlerinde halkanın 6 ve 7. konumlarındaki farklı sübstiyonların etki şiddetini değiştirdiğini belirtmişlerdir. Bu türevlerde özellikle

7. konumdan halojen ile sübstiyonun etkiyi artırdığı saptanmıştır (24).

Özellikle 1, 2, 3, 4. konumlardan 1, 2; 2, 3 ve 3, 4 kondanse, triazin, pridin, primidin, indol gibi farklı heteroaren gruplarının substitüsyonu ile antienflamatuvar, analjezik, nöroleptik, antidepressan, sedatif, antikonvülzan, kas gevsetici, antiallerjik etkiler gibi çok farklı etkiler gözlenebilmektedir (20, 22, 24, 25, 27). Etki şiddeti üzerinde ise en fazla 7 ve 6. konumlar önem taşımaktadır (24).

Yine benzodiazepin halkası üzerindeki azotun 4. veya 5. konuma olmasına göre 1,5 ve 1,4-benzodiazepin bileşiklerinde de değişik etkiler ortaya çıkmaktadır. 1,4-Benzodiazepin türevleri; sedatif, kas gevsetici, anksiyolitik, antiallerjik, CCK antagonistisi gibi etkilere sahip iken (19, 22-23, 27, 30), 1,5-benzodiazepin türevlerinde, antikonvülzan, antidepressan, nöroleptik, antiinflamatuvar ve analjezik etkiler görülmektedir (20-21, 24, 26).

Sonuç olarak, benzodiazepin türevi bileşikler, benzodiazepin halkasında farklı konumlarda değişik sübstiyonlar taşımaları, benzodiazepin çekirdeği ile kondanse olmuş heteroaren gruplarının bulunması ve benzodiazepin halkasındaki azotların farklı konumlarda bulunması gibi nedenlerle farklı reseptörlerle etkileşebilen ve çok değişik etkiler gösterebilen geniş bir grubu oluşturmaktadırlar.

KAYNAKLAR

- 1- "Central nervous system depressant", *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol: 1, 1 st ed., USA, 64-66 (1990).
2. Foye, W., "Central nervous system depressants: Sedative-Hypnotics. Benzodiazepines", *Principles of Medicinal Chemistry*, 3 rd ed., Pennsylvania, 165-169 (1989).
3. Kayaalp, O., "Trankilizan Ajanlar", *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji*, 2 cilt, 5. baskı, Ankara, 1813-1844 (1990).
4. Goth, A., "Benzodiazepine drugs", *Medical Pharmacology*, 7 th ed., Saint Louis, 230-231 (1975).
5. Gilman, G.A., Goodman, S., Rall, T., Mured, F., "Hypnotics and Sedatives, Benzodiazepines", *The Phamarlogical Basis of Therapeutics*, 7 th ed., Newyork, 339-351 (1985).
6. Beeley, L., "Benzodiazepines and tinnitus", *British Medical Journal*, 302, 1465 (1991).
7. Piercy, M., Hoffmann, W., E., Cooper, M., "The hypnotics triazolam and zolpidem have identical metabolic effects throughout the brain: implications for benzodiazepine reseptör subtypes", *Brain Research*, 554, 244-256 (1991).

8. Galpem, W.R., Miller, L.G., Greendblatt, D.J., Shader, R.I., "Differential effects of chronic lorazepam and alprazolam on benzodiazepine binding and GABA-receptor function", *British Journal of Pharmacology*, **101**, 839-843 (1990).
9. Moore, C.M., Sato, K., Katsumata, Y., "Rapid monitoring of benzodiazepines in clinical samples by using on-line column switching HPLC", *Clinical Chemistry*, **37**, 804-809 (1991).
10. Brahams, D., "Medicine and low-benzodiazepines", *Lancet*, **337**, 291-292 (1991).
11. Treit, D., Berridge, K.C., "A comparison of benzodiazepine, serotonin and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **37**, 451-457 (1990).
12. Diaz-Aruzo, H., Evoniuk, G.E., Skolnick, P., Cook, J.M., "The agonist pharmacophore of the benzodiazepine receptor. Synthesis of a selective anticonvulsant, anxiolytic", *J. Med. Chem.*, **34**, 1754-1756 (1991).
13. Diaz-Aruzo, H., Koehler, K.F., Hagen, T.J., Cook, J.M., "Synthetic and computer assisted analysis of the pharmacophore for agonist at benzodiazepine receptor", *Life Sciences*, **49**, 207-216 (1991).
14. Noggle, F.T., Clark, C.R., Ruter, J., "Liquid chromatographic separation of some common benzodiazepines and their metabolites", *Journal of Liquid Chromatography*, **13**, 4005-4021 (1990).
15. Weston, S.I., Japp, M., Partridge, J., Osseton, M.D., "Collection of analytical data for benzodiazepines and benzophenones", *Journal of Chromatography*, **538**, 277-284 (1991).
16. Soledad Gil, M., Ochoa, C., Vega, S., "High performance liquid chromatography of new potential anxiolytic drugs and related benzodiazepines: A comparative study of hydrophobicity", *Journal of Liquid Chromatography*, **14**, 2141-2156 (1991).
17. Lillsunde, P., Seppala, T., "Simultaneous screening and quantitative analysis of benzodiazepines by dual-channel gas chromatography using electron-capture and nitrogen-phosphorus detection", *Journal of Chromatography*, **533**, 97-110 (1990).
18. Xie, X., Steiner, S.H., Bickel, M.H., "Kinetics of distribution and adipose tissue storage as function of lipophilicity and chemical structure", *Drug Metabolism and Disposition*, **19**, 15-19 (1991).
19. Anzini, M., Capelli, A., Vomero, S., Cagnotto, A., Skorupska, M., "Synthesis and receptor binding studies of 2-functionalized 1,4-benzodiazepine derivatives as potential metaclazepam like antianxiety agents", *II Farmaco*, **48**, 897-905 (1993).
20. Dlugozs, A., "A novel synthesis of pyrimidobenzodiazepines", *Arch. Pharm.*, **323**, 59-60 (1990).
21. Dhasmana, A., Mehrota, S., Gupta, T.K., Bhargava, K.P., Parmar, S.S., Barthwall, J.P., "Synthesis of some substituted benzodiazepines as possible CNS depressant drugs", *Arzneim. Forsch.*, **34**, 943-945 (1984).
22. Stefancich, G., Artico, M., Corelli, F., Silvestri, R., Feo, G., Mazzanti, G., Durando, L., Palmery, M., "Ricerche su nuovi agenti psicotropi", *II Farmaco*, **40**, 429-441 (1985).
23. Corelli, F., Massa, S., Pantaleoni, G.C., Palumbo, G., Fanini, D., "Sistemi eterociclici", *II Farmaco*, **39**, 707-717 (1984).

24. Chakrabarti, J.K., Hotten, T.M., Pullar, I.A., Steggles, D.J., "Synthesis and pharmacological evalution of CNS activities of (1,2,3) triazolo (4,5-b) (1,5)-,and pyrido (2,3-b)(1,5) benzodiazepines. 10-Piperazinyl-4H-1,2,3-triazolo (4,5-b) (1,5) benzodiazepines with neuroleptic activity", *J. Med. Chem.*, **32**, 2375–2381 (1989).
25. Massa, S., Artico, M., Silvestri, R., Panteoloni, G., C., Palumbo, G., Fanini, D., Giorgi, "Acidi-5-aroil-5,6-diidro-4H-pirrolo (1,2-a) (1,4) benzodiazepin-4-carbossillici: Sintesi ed attivita analgesica e neurocomportamentale", *Il Farmaco*, **44**, 109–123 (1989).
26. Nawojski, A., Nawrocka, W., Lisziewicz, H., Wilimowski, M., Barczynska, J., Kedzierska, L., Wojewodzki, W., Rutkowska, M., Dus, E., Szelag, A., "Acyl derivatives of 1,5-benzodiazepines. III. Acyl derivatives of ethyl ester of 4-methyl-1H-tetrahydro-1,5-benzodiazepine-2-carboxylic acid", *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **40**, 471–480 (1988).
27. Ho, C., Hageman, W., Persico, F., "Indolo (2,1-c) (1,4) benzodiazepines: A new class of antiallergic agents", *J. Med. Chem.*, **29**, 1118–1121 (1989).
28. Chang, R.S.L., Lotti, V.J., Monaghan, R.L., Birnbaum, J., Stapley, E.O., Goetz, A.M., Schonberg, G.A., Patchett, A.A., Liesch, J.M., Hensen, O.D., Springer, J.P., A potent nonpeptide cholecystokinin antagonist selective for peripheral tissues isolated from *Aspergillus alliaceus*", *Science*, **230**, 177–179 (1985).
29. Evans, B.E., Bock, M.G., Rittle, K.E., Dipardo, R.M., Whitter, W.L., Veber, D.F., Anderson, P.S., Freidinger, R.M., "Design of potent orally effective, nonpeptidal antagonist of the peptide hormone cholecystokinin" *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 4918–4922 (1986).
30. Varnavas, A., Rupena, P., Lassiani, L., Bocci, E., "Synthesis of new benzodiazepine derivatives as potential cholecystokinin antagonists", *Il Farmaco*, **46**, 391–401 (1991).