

22



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**“RELACION ESTRUCTURA QUIMICA-ACTIVIDAD  
BIOLOGICA DE ALGUNOS AGENTES UTILIZADOS  
COMO RELAJANTES MUSCULARES”.**

**M O N O G R A F I A**

Que para obtener el título de:

**Q U I M I C O**

**P r e s e n t a :**

**CARLOS LARIOS CARDENAS**

México, D. F.



1961

UNAM

1961



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Página
Introducción	4
Antecedentes Históricos	6
Aplicación como relajante muscular	9
Fármaco de bloqueo neuromuscular	10
Propiedades físicas	11
Síntesis	15
Efecto del grupo saliente	22
Influencia de los sustituyentes	23
Influencia del disolvente	23
Efectos estéricos	23
Relación estructura química-actividad biológica	28
Biotransformación de las benzodiazepinas	34
Metabolismo	39
Mecanismo de acción	42
Toxicología	45
Conclusiones	47
Bibliografía	49

## **I N T R O D U C C I O N**

En base a datos estadísticos en EE UU., México y otros países, se ha podido concluir que las benzodiazepinas son los agentes farmacológicos más utilizados como relajantes musculares, si a esto se le suma sus excelentes propiedades sedantes, considero que esta familia de fármacos relativamente nueva, debe ser estudiada con cuidado e interés desde varios puntos de vista. Por un lado analizar las variantes que traen consigo los compuestos análogos y correlacionar en lo posible la relación estructura química-actividad biológica; por el otro buscar en la literatura aquellos datos relativos al mecanismo de acción de estos fármacos con el fin de establecer, si es posible su modo de acción con la actividad farmacológica.

Finalmente, será necesario recabar datos sobre tolerancia y dependencia que provocan las benzodiazepinas durante su administración con el fin de determinar ventajas y desventajas de su uso contra su toxicidad.

También será necesario estudiar los datos referentes a la biodisponibilidad del diazepam y/o clordiazepóxido de diversos países tales como Francia, Suiza, EE UU. y demostrar la necesidad que se tiene de obtener dichos datos en nuestro país, donde el consumo de benzodiazepinas es muy alto.

Aunque el trabajo no trata de problemas relacionados a la biodisponibilidad, es importante hacer notar que ya se están efectuando estos estudios en centros de investigación Mexicanos.

**ANTECEDENTES  
HISTORICOS**

En este estudio se narrará la secuencia de eventos con que se empezó la síntesis de una nueva entidad química, que culminó con el descubrimiento de un nuevo agente biológicamente activo, específicamente se discutirá el desarrollo del grupo de las benzodiazepinas, el cual empezó con el descubrimiento de un compuesto farmacológicamente activo, recibiendo el nombre de clordiazepóxido, que es el principio activo del Librium.

Para buscar los compuestos cuya síntesis pudieran tener interés se especuló sobre los procesos de transformación de compuestos que ocurren en el cerebro, pero no se llegó a nada en concreto por lo cual se procedió empíricamente cambiando detalles estructurales en algunos fármacos ya conocidos para lograr las propiedades deseadas<sup>1,2</sup>.

Además se investigaron compuestos de una nueva clase, de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1.-Que no estuvieran ya explorados.
- 2.-Que su molécula fuera modificable con facilidad.

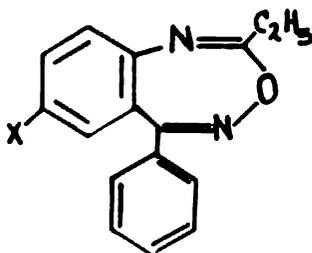
Posteriormente deberá investigarse su actividad biológica.

En los años 30's se investigaron algunos colorantes, entre ellos las benzo-oxo-diazepinas, que no presentaron la actividad farmacológica buscada.

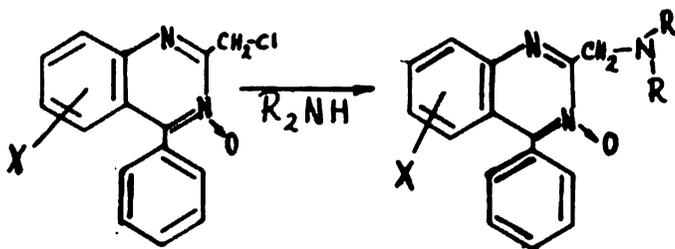
En la década de los 50's se encontraron otras sustancias que parecieron ser más útiles en lo que se refiere a su actividad farmacológica.

Se partió de acil-amino-cetoximas, que ya se habían obtenido en 1891.

Se elaboraron nuevos productos con cadenas laterales de carácter básico ya que se sabe que las cadenas de este tipo refuerzan la posible actividad biológica.



La fórmula de las benzo-oxo-diazepinas no se consideraba suficientemente comprobada, ya que perdían oxígeno con facilidad produciendo quinazolininas. Los estudios revelaron que su estructura correspondía a 3-N-óxido quinazolininas<sup>5,6,7</sup>,



Al realizar estos estudios se obtuvo casi por azar ( de unos ma trajes que habian quedado olvidados ), una base cristalina y su clorhi drato. Esta base fué preparada en 1955 por tratamiento del N-óxido de la quinazolina con metil amina, posteriormente se cristalizó su clorhi drato<sup>8,9</sup>.

Había cierto escepticismo respecto a su actividad farmacológica, pero al probar su efecto sedante y tranquilizante mostró propiedades - no comunes.

Esta base es el clordiazepóxido que se conoce comercialmente co mo "Librium" <sup>10,11</sup>.

Poco después se encontró otro fármaco con propiedades similares- al que se le dió el nombre de diazepam, conocido comercialmente como "VALIUM"<sup>12</sup>.

Se reportó que el diazepam<sup>13</sup> produce amanzamiento en varias especies de animales<sup>14</sup> en dosis mucho más bajas que aquellos fármacos que producen ataxia<sup>15</sup> ( medida indirecta de la relajación muscular ). Hace que el movimiento pueda controlarse parcialmente.

#### APLICACION COMO RELAJANTE MUSCULAR

Se dice que un fármaco produce relajación muscular cuando tiene la capacidad de disminuir el tono músculo-esquelético y los movimientos al actuar en el sistema nervioso central ( S. N. C. )<sup>17</sup>.

Se clasifican según las cualidades farmacológicas<sup>18</sup> y el uso terapéutico<sup>19</sup>. En un grupo se encuentran las que deprimen ciertos sistemas neuronales<sup>20,21</sup> ( controlan el tono muscular ), se utilizan en espasmos musculares agudos, enfermedades ortopédicas, el otro grupo se emplea en el mal de Parkinson.

#### Naturaleza de la ansiedad

La ansiedad es percibida como un sentimiento de aprehensión acerca de un futuro incierto que amenaza a ellos mismos.

Esta supuesta amenaza surge dentro de personas quizá basada en un recuerdo sucedido anteriormente por algo desconocido en una situación actual. Las manifestaciones corporales más comunes son: Fatiga -- vértigo, palpitación, indigestión, disturbios intestinales, dolor de cabeza, dolor muscular, insomnio, transpiración, etc.<sup>23,24</sup>.

Se denominan ansiolíticos a los fármacos utilizados en el control de estados de ansiedad ligados a situaciones ambientales de tensión, estas sustancias provocan depresión en el S.N.C., afectan la actividad psíquica aún en dosis menores de las que se requieren para producir depresión hipnótica<sup>25,26</sup>.

Se clasifican de acuerdo a su estructura química en<sup>27</sup>:

- 1.-Derivados del alcohol propílico ( meprobamato, fenaglicodol ).
- 2.-Derivados de las benzodiazepinas ( diazepam, clordiazepóxido oxazepam, fluazepam, nitrazepam, etc. ).
- 3.-Derivados de la hidantofina ( dantrolene )
- 4.-Substancias químicas heterogéneas ( metacualona, mefenazolona ).

Los ansiolíticos en dosis pequeñas disminuyen la intranquilidad, tensión emocional, o la ansiedad sin alterar ostensiblemente la percepción sensorial y el estado de alerta, personas que padecen inhibiciones o ansiedad presentan mejoría en su actividad psicomotora, a los sujetos irritables o agresivos les facilita el sueño<sup>28</sup>.

#### AGENTE O FÁRMACO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Es un término que se emplea para designar a los fármacos<sup>29</sup> que interfieren con la transmisión de las terminaciones de los nervios motores a la membrana del músculo esquelético. Los agentes del bloqueo neuromuscular son una clase particular de relajantes musculares que pueden abarcar incluso al alcohol etílico<sup>30</sup>. El término relajante muscular se utiliza frecuentemente cuando se trata de designar a los agentes de bloqueo neuromuscular<sup>31</sup>.

Es preferible emplear este término que si bien es más largo es más preciso; aunque los agentes de bloqueo son los fármacos de mayor interés en el estudio hacia la unión neuromuscular. Tal accesibilidad hace a la unión neuromuscular un sitio conveniente para el estudio de las interacciones entre el fármaco y el receptor.

Todos los fármacos que actúan como relajantes musculares, tienen el efecto sedante en mayor o en menor grado, pero en algunos casos predomina el efecto sedante sobre el de relajación muscular.

Un efecto importante de los relajantes musculares es que reprimen los efectos polisinápticos, la conducción neuronal y la transmisión neuromuscular<sup>33</sup>.

#### PROPIEDADES FISICAS

Desde el punto de vista químico<sup>34</sup>, el clordiazepóxido es un derivado de las benzodiazepinas, presenta fórmula mínima  $C_{16}H_{14}N_3OCl$ .

Se dice que es una base por la facilidad que presenta de formar un clorhidrato estable, tiene un átomo de hidrógeno unido a un nitrógeno básico.

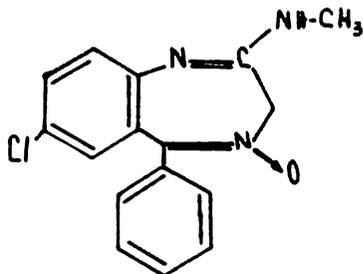
El clorhidrato de clordiazepóxido es un polvo cristalino blanco, sensible a la luz, un gramo del clorhidrato es soluble en 10 ml. de agua, en 40 ml. de etanol, insoluble en éter y en cloroformo.

Puede ser extraído de una solución acuosa por disolventes orgánicos.

Diazepam: Presenta fórmula mínima de  $C_{16}H_{15}N_2OCl$ .

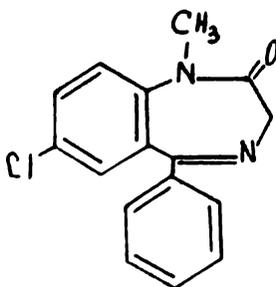
Son cristales finos de color blanco a amarillo y prácticamente sin olor.

## CLORDIAZEPOXIDO



7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido.

## DIAZEPAM



7-cloro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Cuando se corre el espectro de U.V. entre 210 y 420 nm. en alcohol acidificado, exhibe tres máximos que se localizan a 212,285,368  $\pm$  2nm. <sup>34</sup>.

Las bandas características para I.R. son :

N-H	3350 $\text{cm}^{-1}$
C=O	1680 $\text{cm}^{-1}$
Aromáticos	1480 1580 $\text{cm}^{-1}$

Datos aproximados de solubilidad que se obtienen a temperatura-

ambiente

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD EN mg/ml
Agua	0.05
Eter de petróleo	0.5
Propilenglicol	17.0
Eter	18.0
Isopropanol	20.0
Etanol	41.0
Metanol	49.0
Acetona	125.0
Benceno	220.0
Cloroformo	500.0

## S I N T E S I S



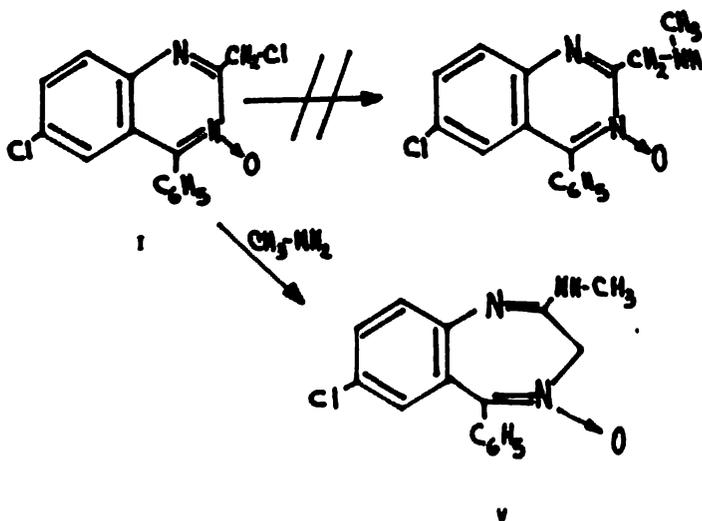
**S I N T E S I S**

•

### SINTESIS DE CLORDIAZEPOXIDO POR ALARGAMIENTO DE CADENA.

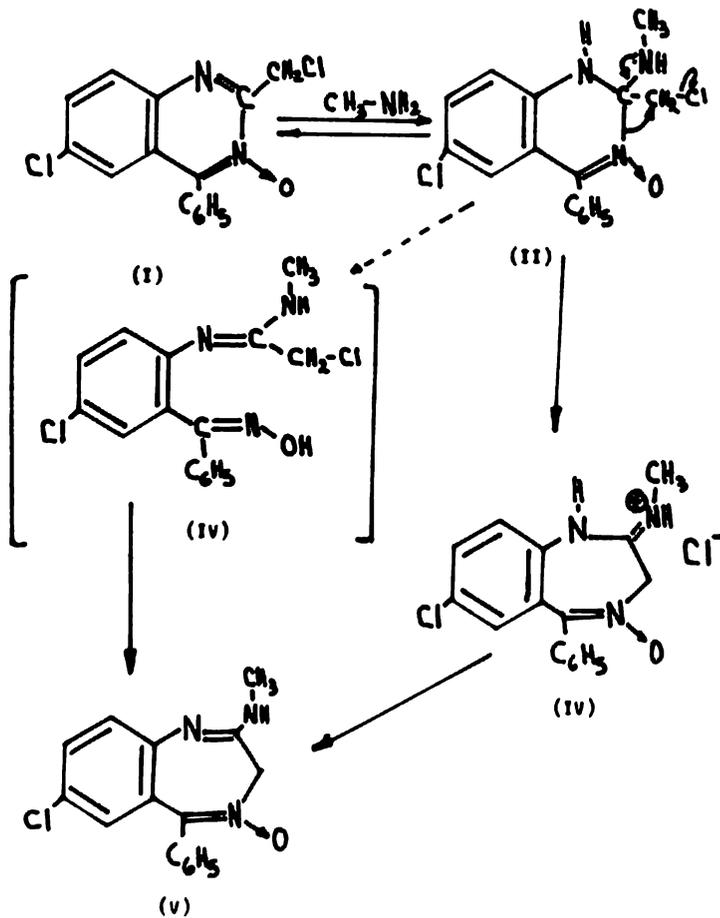
Debido al interés y valor histórico que representa el clordiazepóxido, a continuación se describen algunos métodos para su obtención.<sup>34,35,36,37,38</sup>

Cuando se trató metil amina con un derivado de la quinazolina, - hubo una expansión en el anillo, obteniéndose un compuesto diferente - al esperado, tal producto se encontró que poseía actividad farmacológica muy interesante que sugería su uso como relajante muscular y sedante.<sup>39,40,41</sup>



La molécula (I) sufre una transformación y el producto presenta un heterociclo de siete miembros (V)<sup>42,43,44</sup>.

MECANISMO



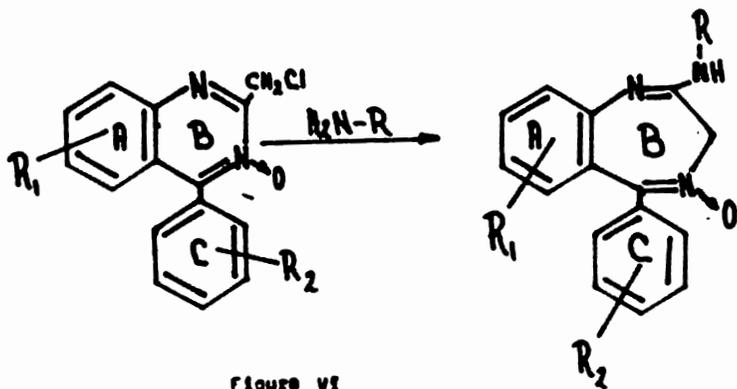
La reacción esperada de acuerdo a antecedentes en la literatura sería una sustitución del grupo amino por un átomo de cloro<sup>45,46</sup>, atacándose el 3-N-óxido de la quinazolina en la posición 2 que presenta una carga parcial positiva, pues el compuesto (I) reacciona de otra forma que provoca la formación de un compuesto intermedio (II) que se convierte en (V) sea pasando por (III) o por (IV) como se indica en el diagrama.

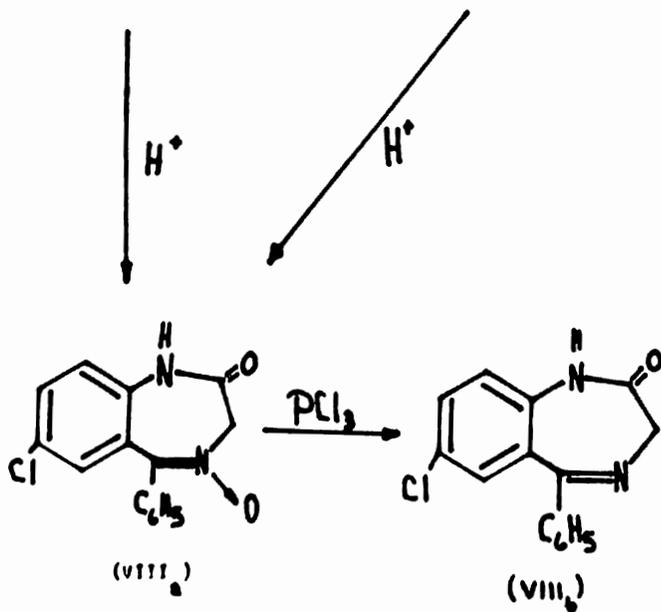
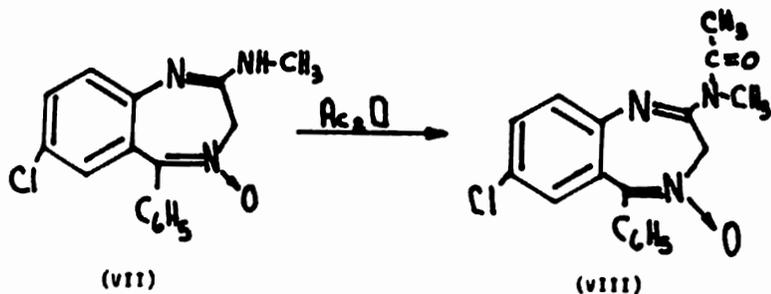
Las propiedades farmacológicas del compuesto fueron de tal interés<sup>49</sup> que sugirieron la síntesis de compuestos análogos que se obtuvieron partiendo de la 3-N-óxido de la quinazolina o de otras aminas primarias como se muestra en la figura (VI).

La presencia de sustituyentes nitro, trifluorometil o halógenos en diferentes posiciones de los anillos A y C de los compuestos sintetizados no modificó apreciablemente las propiedades farmacológicas de las sustancias obtenidas<sup>49</sup>.

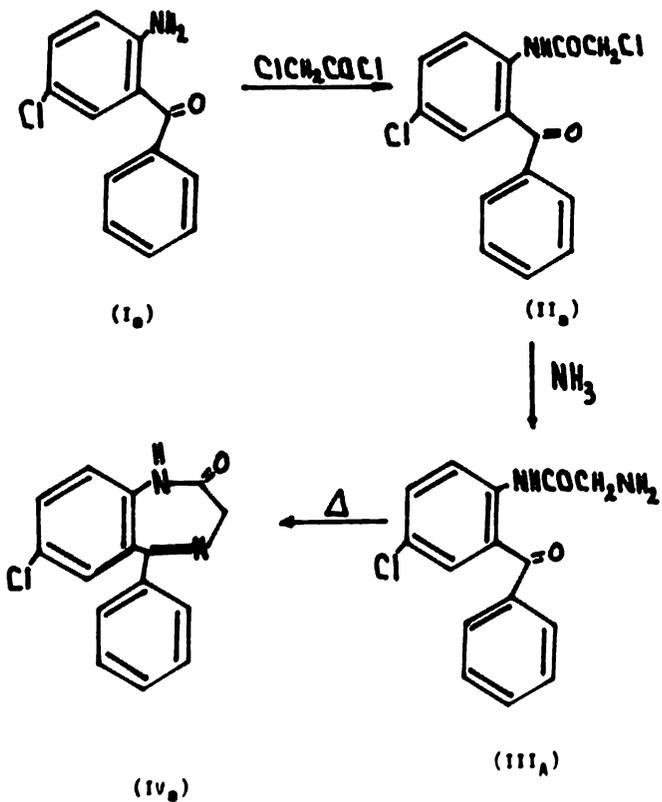
En esta búsqueda no solo se consideraron las posibles propiedades farmacológicas de las sustancias sintetizadas, sino que también se pensó en las características organolépticas que condicionan la posibilidad de su uso, por ejemplo se encontró que el clondiazepóxido tiene un sabor marcadamente amargo, se transformó en acetato, pero este tiene el mismo sabor<sup>50,51</sup>.

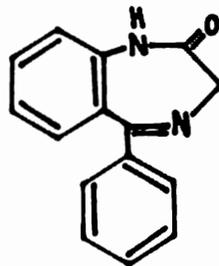
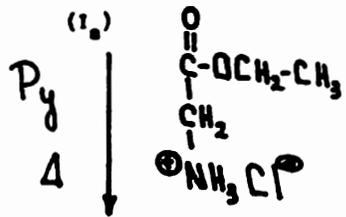
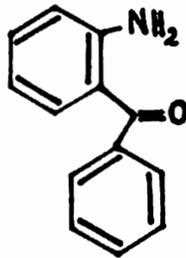
Si se hace la hidrólisis del acetato se obtiene una lactama, esta lactama es farmacológicamente activa si se elimina el N-óxido; reduciendo el compuesto como se ve en (VIII<sub>b</sub>) no se pierde la actividad farmacológica, sino que al contrario parece aumentar. De esto se dedujo que tal característica (N-óxido) no es indispensable para que el compuesto tenga actividad<sup>53,54</sup>.





La importancia farmacológica de este compuesto indujo a buscar otros medios para obtenerlo y otros compuestos semejantes; a los que se les denominó benzodiazepinonas<sup>55,56,57</sup>.





(IV<sub>2</sub>)

Vemos que las materias primas que se usan son orto aminocetonas<sup>58</sup>

El tratamiento de la amino benzofenona adecuada ( $I_a$ ) con el halo genuro de haloacetilo da un compuesto de tipo ( $II_a$ ), que tratado con amoniaco genera la benzodiazepinona ( $IV_a$ ), via un amino derivado ( $III_a$ )

Otro método consiste en tratar la amino benzofenona con el clorhidrato del glicinato de etilo en piridina, obteniéndose directamente ( $IV_a$ )<sup>59</sup>.

El primer método dió un rendimiento de 70-80%, aunque involucra más pasos, el segundo facilita la formación de la benzodiazepinona<sup>60</sup>, dado que la reacción es con un solo compuesto en lugar de usar varias etapas.

Algunos factores contribuyen a facilitar la reacción y ayudan -- también a un buen rendimiento.

Estos factores son:

#### EFECTO DEL GRUPO SALIENTE

Si observamos el paso de ( $II_a$ ) a ( $III_a$ ) resulta clara la facilidad con que se substituye el cloro por el grupo amino, ya que sabemos que este átomo es particularmente sustituible por cualquier otro grupo nucleófilo.

El átomo de cloro del grupo cloro metilo en la molécula de N-6xi do de la quinazolina facilita la expansión del anillo al ser substituf do cuantitativamente el cloro por el grupo amino, interviniendo el N del grupo N-6xido.

En el derivado iodado no hay expansión en el anillo sino que sim plemente se substituye por el grupo amino. El derivado bromado produce ambos productos en proporción baja, 30 y 20%; el resto no reacciona.

Estos resultados se obtienen en condiciones experimentales semejantes: Se usó metanol como disolvente, un exceso de metil amina y temperatura ambiente.

La sustitución no expansiva es un factor competitivo, dado que puede efectuarse una u otra. ( ver figura (IX) )

#### INFLUENCIA DE LOS SUBSTITUYENTES

Mientras que los grupos electroatrayentes ( cloro, nitro, trifluorometil, etc. ) en posición 6, favorecen la expansión del anillo del N-óxido de la quinazolina, los substituyentes donadores de electrones presentan el efecto contrario, debido al decremento de la carga parcial positiva sobre C-2.

La presencia de un grupo metilo en C-6 de la quinazolina (X), origina (XI) y (XII). Su efecto es aún más marcado si se tienen dos metilos en C-6 y C-8, pues el producto predominante es la quinazolina 3-óxido.

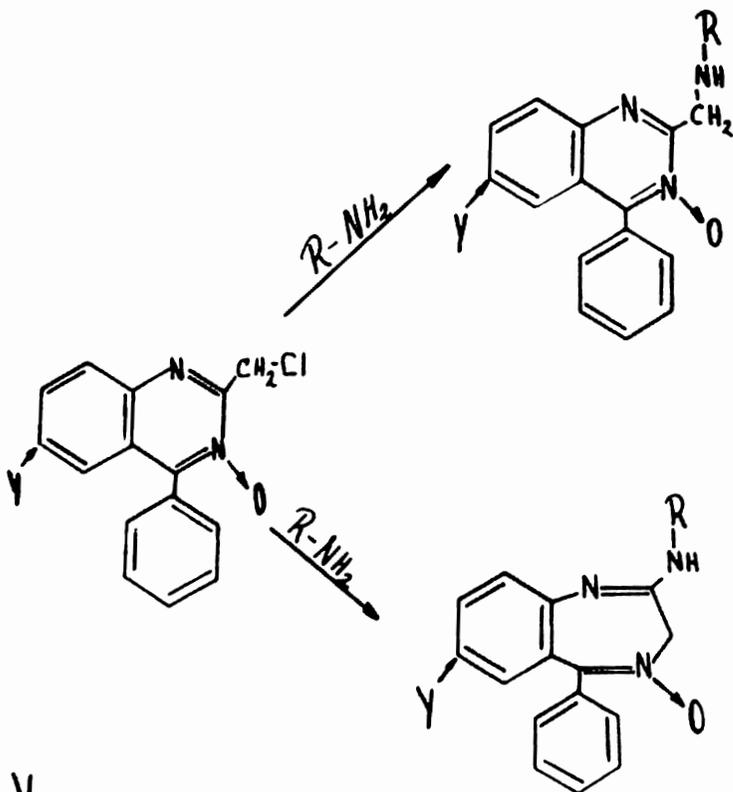
#### INFLUENCIA DEL DISOLVENTE

Quando la reacción se trata con metil en medio aprótico, se ve favorecida la expansión del anillo<sup>33</sup>.

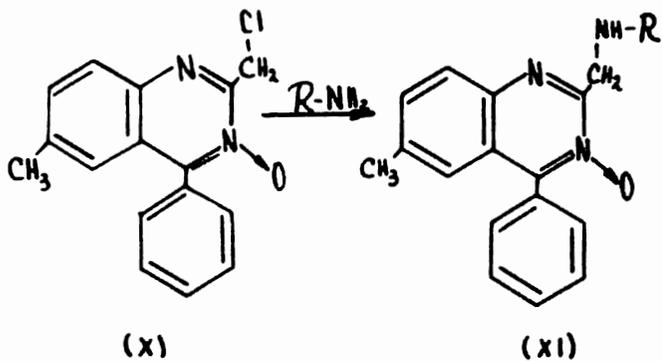
#### EFFECTOS ESTERICOS

En los siguientes ejemplos se ilustra la influencia del efecto estérico del nucleófilo. La isopropil amina genera la formación de dos productos (XIII) y (XIV), efecto que se encuentra también si se usa la piperidina.

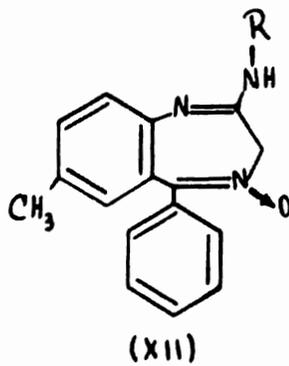
Figura IX

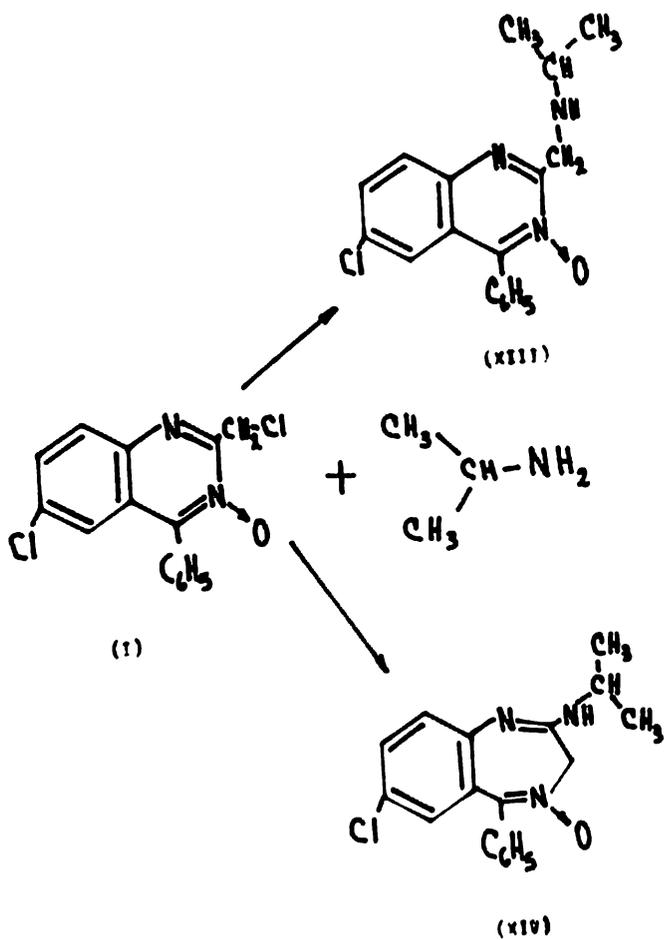


$Y = -Cl, -Br, -I$



+





**RELACION  
ESTRUCTURA QUIMICA  
ACTIVIDAD BIOLOGICA**

## RELACION ESTRUCTURA QUIMICA ACTIVIDAD BIOLOGICA

Las propiedades poco comunes de estos fármacos, propiciaron la -  
síntesis de otros derivados que pudieran presentar actividad biológica  
61,62 .

Una de las benzodiazepinonas que mostró mayor actividad fue el -  
derivado metilado en la posición 1 , el cual fue sintetizado en 1959.  
Se le dió el nombre de diazepam.

Debido a la importancia farmacológica de dicho fármaco, los estu-  
dios se enfocarán fundamentalmente a éste.

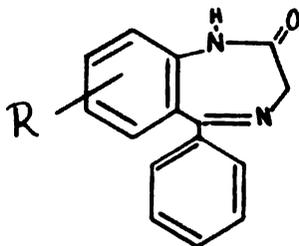
### Substitución en el anillo A

Uno de los factores que hizo interesante el estudio de la rela-  
ción estructura actividad del anillo A en la posición 7 fue la activi-  
dad farmacológica que presentó. Solo los compuestos con substituyentes  
en esta posición fueron activos<sup>63</sup>.

Se puede apreciar que el compuesto sin substituir en la posición  
7 tiene bajo efecto farmacológico, pero la actividad se incrementa con-  
siderablemente cuando el substituyente es un halógeno y más aún cuando  
este es más pesado; se observó el mismo efecto con los grupos  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$

El carácter eléctrico del substituyente también mostró importan-  
cia, los substituyentes electronegativos, generalmente imparten mayor  
actividad, mientras que los grupos donadores la decremantan considera-  
blemente, como se ilustra en la tabla (XV).

Tabla XV



Compuesto	R	Decremento en la actividad motora	Actividad contra el efecto del electroschok	Actividad contra el efecto estimulante del pentilentetrazol.
1	H	150	100	800
2	7-F	150	100	800
3	7-Cl	75	100	6
4	7-Br	25	20	1.7
5	7-NO <sub>2</sub>	15	5	0.5
6	7-CF <sub>3</sub>	10	10	1.0
7	8-Cl	500	100	334
8	9-NO <sub>2</sub>	500	100	800
9	7-CH <sub>3</sub>	500	100	800

## SUBSTITUCION EN EL ANILLO C

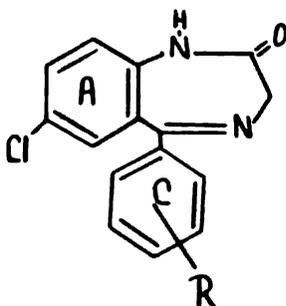


TABLA XVI

Compuesto	R	Decremento en la actividad motora	Actividad contra el efecto del electroshock	Actividad contra el efecto estimulante del pentilentezolo
1	H	75	20	5.9
2	2'-F	40	5	0.08
3	2'-Cl	100	40	0.4
4	2'-CH <sub>3</sub>	150	100	7.7
5	2'-O-CH <sub>3</sub>	300	100	7.5
6	3'-F	200	40	4.2
7	3'-O-CH <sub>3</sub>	500	100	1.8
8	4'-F	500	100	800.00
9	4'-Cl	500	100	800.00

La substitución en el anillo C juega un papel importante como se observa en la tabla (XVI), Los derivados 7-cloro y 7-nitro se estudiaron intensamente.

El compuesto con cloro en la posición orto fué más activo, los derivados 7-bromo, 7-ciano y 7-CF<sub>3</sub> mostraron resultados análogos, esto provocó una exhaustiva investigación sobre el efecto de la sustitución en orto en el anillo C.

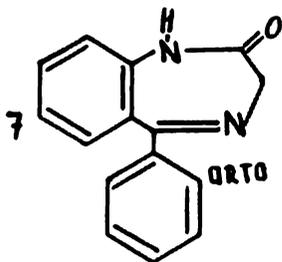
Se encontró que el fluor y el cloro mostraban un efecto muy fuerte, mientras que substituyentes de carácter eléctrico diferente no provocaban cambios significativos o bien decrementaban la actividad, es importante señalar que los substituyentes donantes no eliminaron la actividad del todo. Los substituyentes en meta y para presentaron un efecto farmacológico no deseable<sup>63,64</sup>. Dos halógenos en el anillo C, ambos en posición adyacente al fenilo en C-5 causaron más actividad como se observó en los derivados 2,6-difluoro y 2,6-dicloro<sup>65,66</sup>.

La sustitución en orto y para simultaneamente disminuye la actividad casi hasta anularla<sup>67</sup>.

El compuesto (5) de la tabla (XVI'), tiene en su estructura los factores que pueden provocar un incremento en la actividad, tales como un grupo nitro en la posición 7, la sustitución en el anillo C y un grupo metilo en I, lo que se traduce en un compuesto que posiblemente sea hasta hoy el que presente mayor actividad<sup>68</sup>.

Si en la posición I se introduce un radical distinto a metilo se encuentra que al aumentar la masa atómica de un radical disminuye la actividad farmacológica, como se observa en la tabla (XVI').

Tabla XVI'

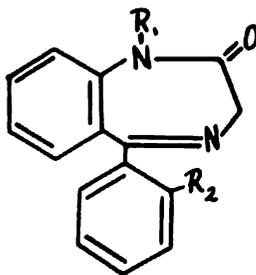


compuesto	posición			Decremento en la actividad motora	Actividad contra el efecto del electroshock	Actividad contra el efecto estimulante del pentilentetrazol
	1	7	orto			
1	-	Cl	-	75	20	5.9
1a	CH <sub>3</sub>	Cl	-	15	10	1.4
2	-	NO <sub>2</sub>	-	30	5	0.5
2a	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	-	10	2.5	0.6
3	-	N(Me) <sub>2</sub>	-	500	100	42
3a	CH <sub>3</sub>	N(Me) <sub>2</sub>	-	150	40	5.9
4	-	CN	-	75	40	1.3
4a	CH <sub>3</sub>	CN	-	20	5	1.2
5	-	NO <sub>2</sub>	F	4	2	0.96
5a	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	F	1	0.8	0.12

En la tabla (XVI''), se pueden observar las actividades de las 7-cloro benzodiazepinonas. Pueden compararse 1,2,3 o también 6 con 7, sin embargo existe una gran diferencia entre los compuestos 3 y 4, - mientras que el compuesto 3 conserva la actividad, el isómero 4 es - totalmente inactivo a la dosis que se administró.

Se considera que esas diferencias se deben a las vías metabólicas de cada fármaco.

Tabla XVI''



compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decremento en la actividad motora	Actividad contra el efecto del electroshock	Actividad contra el efecto estimulante del pentilentetrazol
1	CH <sub>3</sub>	H	30	10	1.4
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	75	20	4
3	i-pro	H	200	50	8.5
4	t-bu	H	500	100	800
5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	450	80	0.5
6	CH <sub>3</sub>	Cl	40	10	0.42
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-Et	Cl	475	100	22

#### BIOTRANSFORMACION DE LAS BENZODIAZEPINONAS

Se describen las rutas por las cuales se modifican las 1,4-benzodiazepinas en el hombre y en los animales<sup>72</sup>.

Las biotransformaciones de mayor interés y que por lo mismo serán tratadas, se refieren al clordiazepóxido y a diazepam.

**CLORDIAZEPOXIDO:** Fue la primera benzodiazepina que se estudio en este aspecto<sup>73,74</sup>, se conocen algunos aspectos de su biotransformación, aunque hay otros metabolitos que aún no se han identificado<sup>75,76</sup>.

Una vía metabólica que se ha observado se muestra en la figura - (XVII).

En humanos los productos de biotransformación que predominan son el oxazepam, lactamas no cíclicas y las de reducción del N-óxido como - se observa en la tabla (XVII').

En estudios efectuados en perros, a los cuales se les administró por vía intravenosa y en forma separada cada uno de los componentes-( clordiazepóxido y desmetilclordiazepóxido)-<sup>82,83</sup>. Se observó que el -- clordiazepóxido fué biotransformado cuantitativamente en el metabolito desmetilado que se convierte después, aproximadamente en un 50% en demoxepam.

En pruebas hechas en ratón se encuentran ambos metabolitos. Aplicando técnicas cromatográficas se aislaron otros metabolitos, productos de oxidación ( en forma de hidroxilación ) y de reducción. Se encontró también que la lactama se abre<sup>84,85</sup>.

En la rata el proceso de degradación es diferente al que se efectúa en hombre y en el perro. Principalmente hay inducción introduciendo un hidroxilo en la posición 5 del anillo bencénico<sup>86,87</sup>.

La biotransformación se ha estudiado IN VIVO e IN VITRO<sup>88</sup>. Se ha

Figura XVII

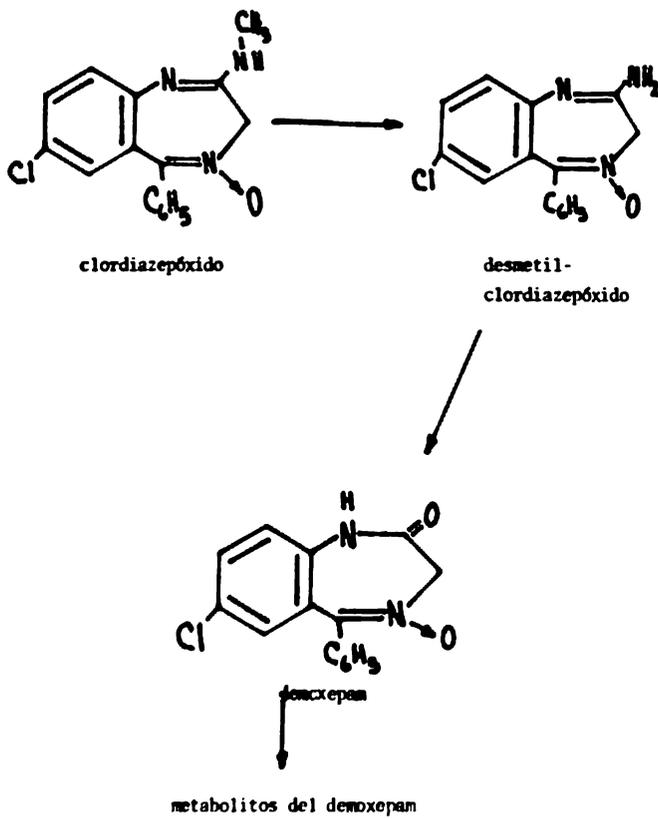
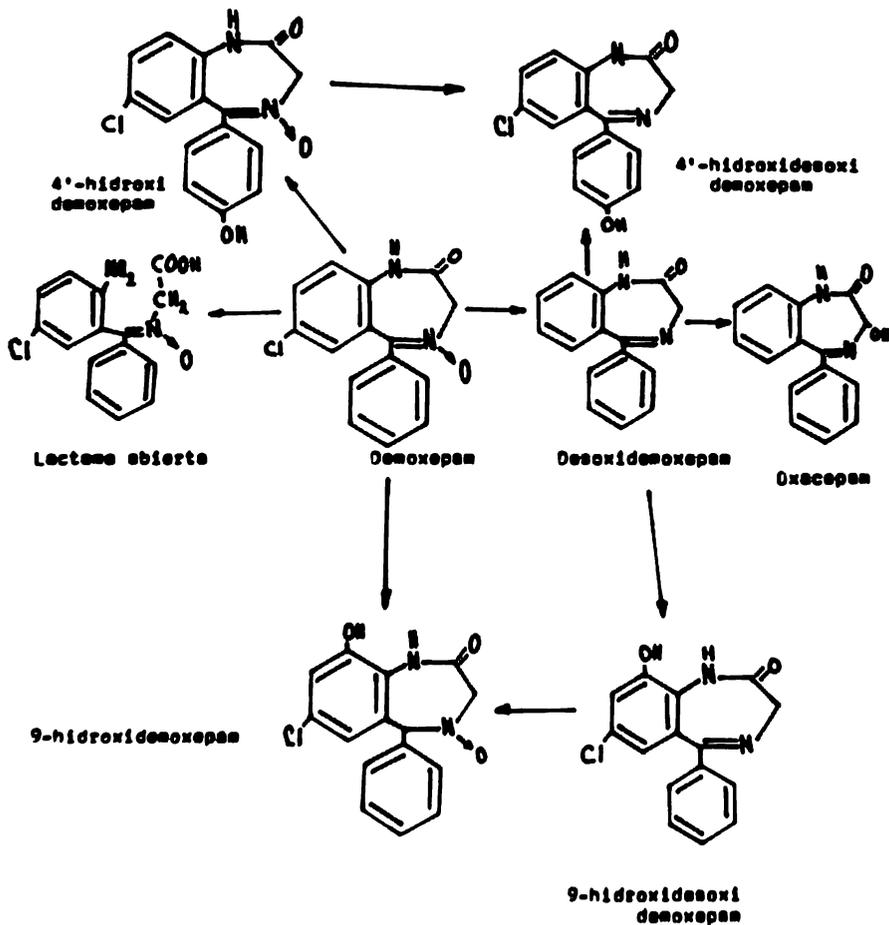


Figure XVII'



encontrado que el clordiazepóxido es N-desmetilado u oxidado en la posición 3; ambos metabolitos producen posteriormente oxazepam, que se puede eliminar como glucurónido.

## **M E T A B O L I S M O**

## METABOLISMO

Un ejemplo evidente de la importancia que tiene escoger la especie animal, se encuentra en la tabla (XVIII), utilizando el mismo patrón de referencia ( microsomas hepáticos ). Se empleó el diazepam como fármaco de referencia para dicho experimento<sup>93</sup>.

Tabla XVIII

Especie	Metabolito N-desmetilado {	Metabolito con Oxhidri- lo {
Ratón	22	15
Rata	2	60
Ovino	60	0.1
Conejo	3	5
Gato	0.5	10
Perro	15	13

Bajo las mismas condiciones experimentales se observó la C-3 hidro-  
xilación del N-desmetildiazepam, así como la N-desmetilación del N-metil-  
oxazepam. Como se ilustran en la tabla (XIX).

Tabla XIX

Especie	D.D.Z. †	M.O.X. †
	C <sub>3</sub> -hidroxilación	N <sub>1</sub> -desmetilación
Ratón	2.6	37
Rata	4.5	4
Cuyo	0.1	7
Conejo	0.1	2
Gato	0.1	1.5
Perro	0.1	0.1

En los resultados obtenidos podemos observar que los productos de biotransformación son distintos de acuerdo a la especie animal en que se efectúan.

Observamos que en el ratón, conejo y perro los dos metabolitos aparecen en proporción muy diferente, en cambio en cuyo predomina marcadamente la N-desmetilación del diazepam, en el gato y en la rata en grado mucho más alto la hidroxilación en C<sub>3</sub>.

**M E C A N I S M O  
D E  
A C C I O N**

MECANISMO DE ACCION  
BIOQUIMICA Y COMPORTAMIENTO

En años recientes los psicofarmacólogos han tratado - de determinar las bases bioquímicas de los efectos de las - benzodiazepinas<sup>100</sup> sobre el comportamiento de los usuarios.

Los resultados sugieren que la reducción en el efecto " mata ratón " cuando se aplica clordiazepóxido pueden estar relacionados con cambios en el recambio de norepinefrina, mientras que el efecto debido al shock por agresión inducida puede estar relacionada en el cambio de recambio de serotonina.

El clordiazepóxido disminuye ciertas inhibiciones en el comportamiento, al mismo tiempo provoca decremento en -- las señales de descarga en la amígdala e hipotálamo.

Esto implica que probablemente hay una correlación en tre la disminución en la velocidad de descarga de las neuro nas en la amígdala y la acción desinhibidora del clordiazepóxido.

En base a los resultados experimentales se puede esta blecer un mecanismo de acción.

1.-La relación relajante parece involucrar la potencia del efecto del ácido gama amino butírico<sup>101,102</sup>, el cual aumenta la inhibición presináptica, se puede atribuir a un mecanismo semejante al efecto anticonvulsivo<sup>103,104</sup>.

2.-El efecto ansiolítico puede deberse a la unión de la ben zodiazepina a receptores por medio de un agente endógeno; dicha unión podría bloquear la actividad del agente endógeno.

no. Probablemente el agente endógeno<sup>105,106,107</sup> de efecto -  
contrario, disminuye la actividad del ácido gama amino butí-  
rico<sup>108,109,110</sup>, y provocan la activación de otros sistemas  
111,112,113,114.

**TOXICOLOGIA**

## TOXICOLOGIA

Aunque los fármacos pueden ser benéficos, existen posibilidades de farmacodependencia en el individuo, lo que hace algunas veces dudar en tratamientos prolongados con compuestos benzodiazepínicos, ya que pueden inducir tolerancia y dependencia hacia tales fármacos, lo que puede hacer caer en abusos de sobredosis. En todos los casos se debe averiguar la toxicidad aguda y crónica.

Los estudios de toxicidad aguda se efectúan para determinar la cantidad de fármaco que puede ser peligrosa o directamente mortal cuando se le administra en una o varias veces durante 24 horas o menos, se utilizan en general ratas, ratones, cuyos como animales de experimentación. El fármaco se aplica por vía oral o por inyección intravenosa o intraperitoneal, anotando cuidadosamente las manifestaciones que presentan los animales. La mejor forma de expresar la mortalidad es la dosis letal 50, es decir, la cantidad de fármaco que mata el 50% de animales a los que se les administra la misma.

Los estudios de toxicidad crónica se realizan para investigar las alteraciones funcionales y anatómicas cuando se administra el fármaco de 6 meses a 2 años; se administran diferentes cantidades del mismo a varias especies de animales, por lo menos dos. En estos estudios se determina la curva de crecimiento ( aumento de peso ), el consumo de alimentos y la mortalidad que puede expresarse con la dosis letal 50 crónica, en la misma forma que en la toxicidad aguda.

•

**CONCLUSIONES**

El consumo actual de este tipo de fármacos es muy alto, ya que en EE UU se consumen aproximadamente 3 mil millones de pastillas anuales, incrementándose cada vez más a pesar de que se tienen pocos parámetros para acreditar su confiabilidad.

Por otro lado, este problema se acentúa en México, ya que no hay estudios sobre los efectos farmacológicos de --- principios activos de tipo benzodiazepínico como es el diazepam, que se encuentra entre los 20 fármacos más empleados por el pueblo Mexicano debido a sus múltiples facetas terapéuticas.

Considero importante hacer las síntesis de fármacos - análogos para poder tener un mayor número de compuestos que puedan utilizarse en pruebas relacionadas con la estructura química-actividad biológica, y correlacionar la información que se obtenga con la actual.

Aunque estudié la carrera de Químico me interesó estudiar la relación estructura -actividad de estos fármacos, -- campo que queda abierto para investigaciones del área Farmacéutica, que podrán seguramente abarcarse con mayor facilidad el problema planteado.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.-Gordon M., Pachter I.J. y Wilson J.W., *Arzneimittel Forsch.* 13,802 (1963).
- 2.-Saucy G. y Sternbach L.H., *Helv. Chim. Acta* 45,2226(1962).
- 3.-Sternbach L.H., *Chem. Tec.* 686(1979).
- 4.-Münch K.H., Dattman H., y Schönberg S., *Chem. Ber.* 102,3891(1969).
- 5.-Sternbach L.H. y Reader E., *J. Org. Chem.* 26,4936(1961).
- 6.-Bischler A., *Ber.* 26,1891(1893).
- 7.-Amers K., Von Meyenburg F., *Ber.* 24,2376(1891).
- 8.-Sternbach L.H., Kaiser S., Reader E., *J. Am. Chem. Soc.* 82,475(1960)
- 9.-Harris T.H., *J. Am. Med. Ass.* 172,63(1960).
- 10.-**Drugs of Choice**  
Modell W.  
The C.V. Mosby Company  
Saint Louis ( 1978-1979 ).
- 11.-**American Hospital Services**  
American Society of Hospital Pharmacist (1979).
- 12.-**A.M.A. Drug Evaluations**  
Segunda Edición p. 339  
Publishing Sciences Group Inc.  
Acton Massachussetts (1978).
- 13.-Feldman S.A. y col., *Brit. Med. J.* 1,691(1970).
- 14.-Feldman S.A. y col., *Brit. Med. J.* 1,336(1970).
- 15.-Dasgupta S.R. y col., *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 13,79(1969).
- 16.-Costa E., y Guidotti A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19,531(1979).
- 17.-Schalek W., Horst W.D. y Schlosser W., *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* 16,45(1979).
- 18.-**Medicinal Chemistry**  
Burger A.  
Cap. 58  
Segunda edición  
N. York(1974).

- 19.-Goodman L.S., Gilman A.  
The Pharmacological Basis of Therapeutics  
Cuarta Edición  
The Mc. Millan Company  
N. York(1970)
- 20.-Instituto Mexicano del Seguro Social  
Quadro básico de Medicamentos  
Farmacología  
Quinta Edición p. 675  
México(1978)
- 21.-Goth A.  
Medical Pharmacology  
The C.V. Mosby Company  
Octava Edición  
Saint Louis(1976).
- 22.-Drill V.A.  
Farmacología Médica  
Primera reimpresión  
La Prensa Médica Mexicana  
México(1973).
- 23.-Randall L.O., Dis. Nerv. Syst. Suppl. 7,22 sect.2(1961).
- 24.-Randall L.O., Dis. Nerv. Syst. Suppl. 3,7,21(1960).
- 25.-Tedeshi R.E., Tedeshi D.H., Mucha A. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther  
125,28(1959).
- 26.-Kain S.C. y Rosenstein I.N., Dis. Nerv. Syst. 21 Suppl.3, 46(1960).
- 27.-Annual Drug Data Report 1.468(1971).
- 28.-Randall L.O., Heise G.A. y col., Current Therapeutic Research 3,405-  
(1961).
- 29.-Pletscher A., Da Prada M. y Foglar G.  
Neuropsychopharmacology  
Brill H.  
Excerpta Medica  
N. York(1967).

- 30.-Julien R.M., *Neuropharmacology* 11,683(1972).
- 31.-Delgado J.M.R., Grau C., Delgado Garcia J.M. y Rodero J.M., *Neuro--  
pharmacology* 15,409(1976).
- 32.-Danzer R., *Biobehav. Rev.* 1,71(1977).
- 33.-Sternbach L.H.  
The Benzodiazepines  
Garattini S., Massini E. y Randall L.O. Eds. p. 1  
Raven, N. York(1973)
- 34.-De Silva J.A.F., Köchlin B.A. y Bader G., *J. Pharm. Sci.* 55,692 -  
(1966).
- 35.-Bell S.C. y Childress S.J., *J. Org. Chem.* 27,4936(1962).
- 36.-Sternbach L.H., Fryer R.J., Keller O., Metlesics W., Sachs C. y -  
Steiger N., *J. Med. Chem.* 6,261(1963).
- 37.-Sternbach L.H., Archer C.A., Early J.V., Fryer R.J., Reeder E., -  
Masiliw N., Randall L.O. y Banziger R., *J. Med. Chem.* 8,815(1965).
- 38.-Bell G.C., Mc. Cully R.J., Gochman C., Childress S.C. y Gluckman M.  
I., *J. Med. Chem.* 11,457(1968).
- 39.-Bell S.C., y Childress S.C., *J. Org. Chem.* 33,216(1968).
- 40.-Sternbach L.H. y Reeder E.J., *J. Org. Chem.* 26,1111(1961).
- 41.-Sternbach L.H., y Reeder E.J., *J. Org. Chem.* 26,4936(1961).
- 42.-Bell S.C. y Childress S.J., *J. Org. Chem.* 27,1691(1962).
- 43.-Meguro K., Kawada Y., *Tetrahedron Lett.* 4039(1970).
- 44.-Bell S.C., Sulkowski T.S., Gochman C. y Childress S.J., *J. Org. Chem*  
27,562(1962).
- 45.-Bell S.C., Gochman C. y Childress S.J., *J. Med. Pharm. Chem.* 5,63---  
(1962).
- 46.-Farber S., West H.M., y col., *J. Med. Chem.* 7,235(1964).
- 47.-Sternbach L.H., Fryer R. y col., *J. Org. Chem.* 27,3788(1962).

- 48.-Sternbach L.H., Reeder E., Keller O. y Metlesics W., *J. Org. Chem.* --  
26,4488(1961).
- 49.-Cook L. y Davidson A.B.  
The Benzodiazepines  
Garattini S., Missini E. y Randall L.O. Eds. p. 327  
Raven, N. York(1973).
- 50.-Sternbach L.H.  
The benzodiazepines  
Garattini S., Missini y Randall L.O. Eds. p. 20  
Raven, N. York(1973).
- 51.-Snyder H.R., Davis C.S. Jr. y col., *Journal of Med. Chem.* 10,807 ---  
(1967).
- 52.-London S. y col., *J. Med. Chem.* 13,742(1970).
- 53.-Archer G.A. y Sternbach L.H., *Chem. Rev.* 747(1968).
- 54.-Karle J., y Karle I.L., *J.Am. Chem. Soc.* 89,804(1967).
- 55.-Stempel A. y Landoraf F.W., *J. Org. Chem.* 27,4675(1966).
- 56.-Fryer R.I., Brust B., Early J.V. y Sternbach L.H., *J. Med. Chem.* 7,  
386(1964).
- 57.-Sterbach L.H. y col., *J. Med. Chem.* 17,375(1974).
- 58.-Uskokovic M., Iacobelli J., y Wenner W., *J. Org. Chem.* 29,582(1964).
- 59.-Hoffman e. y Jagnisinski B., *J. Het. Chem.* 3.348(1966).
- 60.-Landan s., Gaoza C.H. y sicardi S., *J. Med. Chem.* 13,742(1970).
- 61.-Hester J.B. Jr., Rulsik D.A. y Jandar B.V., *J. Med. Chem.* 14,1078---  
(1971).
- 62.-Takeshi H., Kajama Y. y col., *J. Med. Chem.* 21,263(1978).
- 63.-Sternbach L.H., *Angew. Chem.* 10,34(1971).
- 64.-Randall L.O., Heise G.A. y col., *Current Therap. Res.* 3,405(1961).
- 65.-Swinyard E.A., Brown W.C. y Goodmn L.S., *J. Pharmacol. Exptl. ---  
Therap.* 106,319(1952).

- 66.-Sterbach L.H., Archer G.A., Early J.V. y col., *J. Med. Chem.* 8,815-  
(1965).
- 67.-Greenblatt D. J. y Shader R.I., *New England J. Med.* 1011(1974).
- 68.-De Angeles L. y Traversa M., *Current Therap. Res.* 16,324(1974).
- 69.-Yamamoto H., Inaba S. e Hiroshi T., *Chemische Ber.* 101,4245.
- 70.-Bell S.C., Sulkowski T.S. y col., *J.Org. Chem.* 27,567(1961).
- 71.-Marcucci F., Guitini A., Mastina J. y Mussini E., *Europ. J. of ---  
Pharm.* 4,467(1968).
- 72.-Marcucci F., Mussini E. y col., *Biochem. Pharm.* 19,1847(1970).
- 73.-Randall L.O., Heise G.A., schalek N. y col., *Current Therap. Res.*--  
3,405(1961).
- 74.-Randall L.O., schalek C.L. y Banziger R.F., *Current Therap. Res.* 7,  
590(1965).
- 75.-Reeder E.J., *Arzneimittel Forsch.* 15,1134(1965).
- 76.-Schwartz M.A. y Bonner P., *Arch. Biochem. and Biophys.* 121,508(1967)
- 77.-Schwartz M.A. y Postma N., *J. Pharm. Sci.* 55,1358(1966).
- 78.-Svenson S.E. y Gordon L.E., *Current Therap. Res.* 7,367(1965).
- 79.-Bickel M.H., *Pharm. Rev.* 21,325(1969).
- 80.-McClain B.A. y D'Arconte L., *Anal. Biochem.* 5,195(1963).
- 81.-kvetina J., Marcucci F. y Fanelli R., *J. Pharm. and Pharmacol.* 20,  
807(1968).
- 82.-Marcucci F., Mussini E. y col., *Biochem. Pharmacol.* 19,1847(1970).
- 83.-Ruelius H.W. y Lee J.M., *Biochem and Biophys.* 111,376(1965).
- 84.-Schwartz M.A. y Postma E., *Biochem Pharmacol.* 17,2443(1968).
- 85.-Schwartz M.A., Postma e. y Gaut Z., *J. Pharm. Sci.* 60,1500(1971).
- 86.-Toki K., Toki S. y Tsukamoto N., *J. Biochem.* 53,43(1963).
- 87.-Tsui-Chin Tseng y Wang S.C., *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 178.350---  
(1971).

- 88.-Ngai S.H., Tseng D.T.C. y Wang S.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 153, 344(1966).
- 89.-Przybyla A.C. y Wang S.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 163,439(1968).
- 90.-Stach K., Pöldinger W., *Fortscr. Arzneimittel Forsch.* 9,129(1966).
- 91.-Domino E.F., *Ann. Rev. Pharmacol.* 2,215(1962).
- 92.-Frey U., *Ther. Umsch.* 20, 228(1963).
- 93.-Gayral L., *Ann. Med. Psychol.* 122,272(1964).
- 94.-Sternbach L.H., Sancilio F.D. y Blount J.F., *J. Med. Chem.* 17,375-- (1974).
- 95.-Blair T., y Webb G.A., *J. Med. Chem.* 20,1206(1977).
- 96.-Gall M., Hester J.B. y col., *J. Med. Chem.* 19,1057(1976).
- 97.-Monster A.W., Tomasi Y. y Mc. Henry N., *Arch. Phys. Rehabil.* 55,355 (1974).
- 98.-Domino E.F., *Arch. Phys. Rehabil.* 55,369(1974).
- 99.-Randall L.O., *Dis. Nerv. Syst.* 21 suppl 3 7(1960).
- 100.-Beer B. y Leonard L.G., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 3 879(1975).
- 101.-BenNeria Y. y Lass Y., *Experientia* 33,1484(1977).
- 102.-Consolo S., Garattini s. y Ladinsky H.  
*Mechanism of action of Benzodiazepines*  
Costa E., y Greengard Eds. p. 63  
Raven, N. York(1975).
- 103.-Esplin D.W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 120,301(1957).
- 104.-Gilbert J.C. y Willie M.G., *Br. J. Pharmacol.* 56,49(1976).
- 105.-Koshekin S.N. y Ostrovskaya R.U., *Nature* 269,72(1977).
- 106.-Matthews W.D. y Connor J.D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201,613(1977)
- 107.-Pale P. y Mohler H., *Arch. Pharmacol.* 284,319(1974).
- 108.-Costa E., Guidotti N., Mao A. y Suria C.C., *Life Sci.* 17,167(1975).
- 109.-Mohler H. y Okada T., *Science* 198,849(1977).
- 110.-Mohler H. y Okada T., *Life Sci.* 22,985(1978).

- 111.-Hamilton J.T., *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 45,--  
191(1967).
- 112.-Randall L.O., Schalek W. y col., *J. Pharmacol. Expt. Therap.* 129,--  
163(1960).
- 113.-Radouco A.C., Garsen F. y col., *Internationale Zeitschrift für Klini-  
sche Pharmacologie, Therapie und Toxicologie* 24,231(1971).
- 114.-Anderson K.H. y Camp L.  
*Introduction to Medical Sciences for Clinical Prac.  
Year book Medical Publishers, Inc.  
Chicago(1976).*