



جلسه: 15- ضد التهاب های غیراستروئیدی (NSAIDs)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۳
بخش اول	
استاد: دکتر اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: لیلا قمی، پارسا چهرگانی	ویراستار: الناز ودادی

➤ داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)

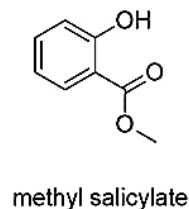
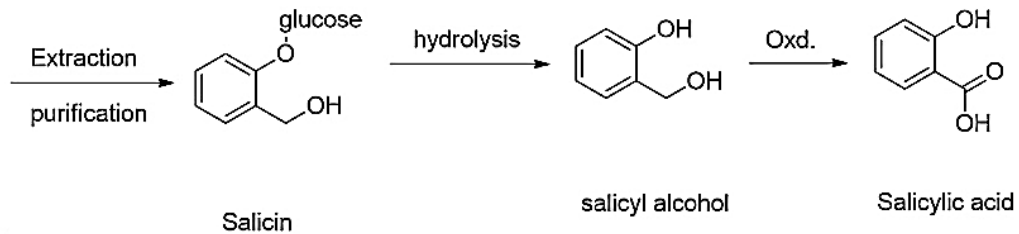
- ✓ دارای اثرات ضد تب، ضد درد و ضد التهاب.
- ✓ از مزایای این ترکیبات که آنها را از ضد التهاب های استروئیدی مجزا می کند، این است که این ترکیبات هیچ وابستگی جسمی ای ایجاد نمی کنند؛ در نتیجه به علت عدم وابستگی، عدم اعتیادزایی دارند و به همین دلیل مصرف آنها رواج پیدا کرده است.
- ✓ این ترکیبات بر مکانیسم های درد محیطی تاثیر گذارند و درعین حال می توانند موجب بالارفتن آستانه درد در CNS هم می شوند.
- ✓ این داروها به ضد دردهای غیراپیوئیدی یا ASPRIN-LIKE ها هم معروف هستند زیرا lead compound و اولین داروی این خانواده آسپرین بود. آسپرین نام تجاری است ولی چون قدیمی ترین دارو در داروسازی کلاسیک است نام این ترکیب آسپرین مانده است.
- ✓ میزان تاثیرگذاری داروهای این خانواده بر التهاب و درد باهم تفاوت دارد. این ترکیبات عامل مولد درد، تب و التهاب را از بین نمیبرند بلکه کنترل کننده ی علائم هستند پس مصرف آنها نباید بیمار را از پیگیری علت مشکل و رفع علت فارغ کند (به عبارتی درمان علامتی دارند).
- ✓ مصرف این داروها بسیار بالا و حدود ۷۰-۱۰۰ میلیون نسخه در سال می باشد.
- ✓ اغلب داروهای این خانواده OTC هستند و به همین علت میزان مصرف تا ۷ برابر مصرف نسخه ای تخمین زده می شود.

➤ تاریخچه کشف NSAID ها

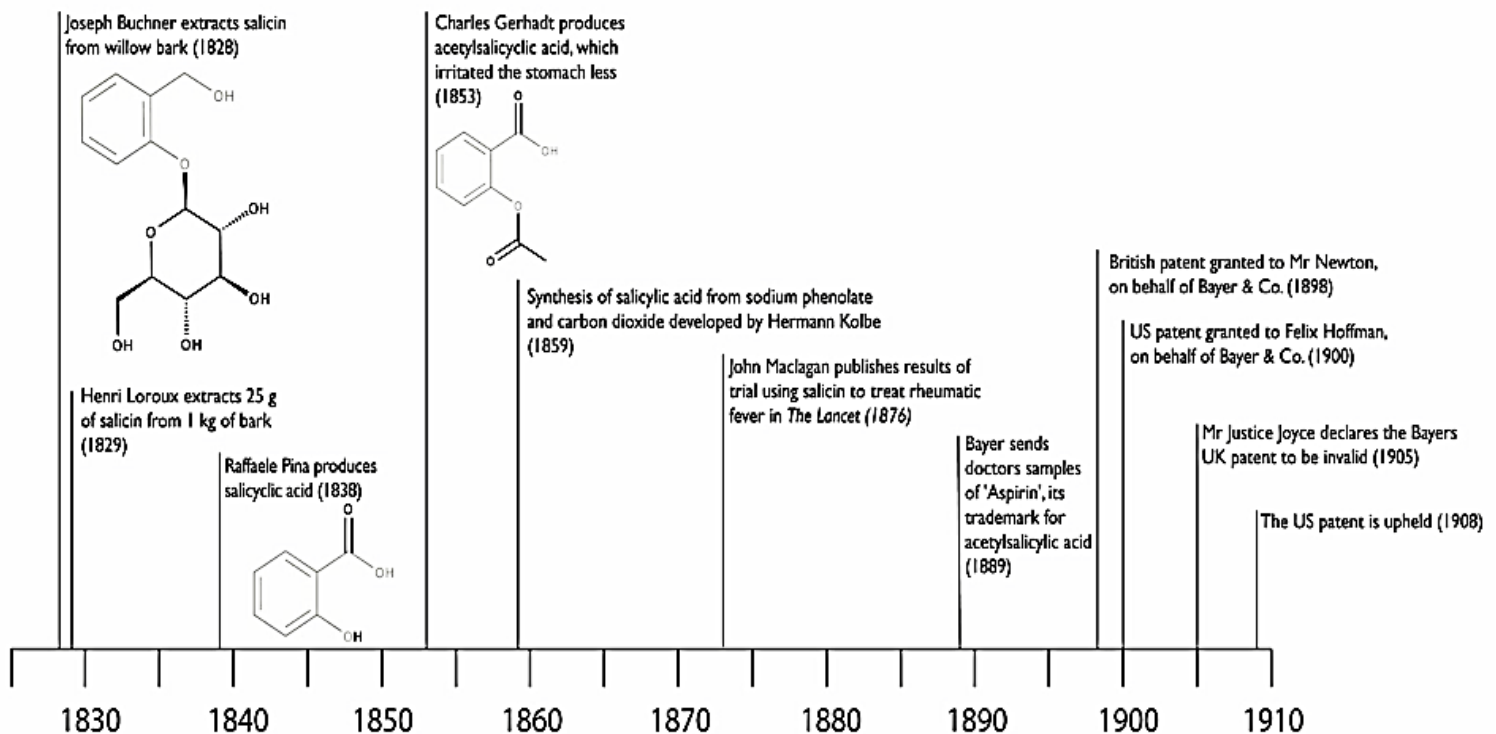
- ❖ قدیمی ترین اشاره به ترکیبات این خانواده در زمان بقراط اتفاق افتاد که معتقد بود، دم کرده ی برگ و پوست درخت بید موجب کاهش تب می شود. ۴۰۰ سال قبل از میلاد مسیح در فارماکوپه قرون وسطی به این مطلب اشاره شده است. در زمان قدیم پزشکی جدا از فلسفه و حکمت نبوده بنابراین فلاسفه و حکما طبیعت را مشاهده می کردند و سعی بر حل مشکل بر اساس اصول طبیعی داشتند و معتقد بودند همانطور که درخت بید (مجنون) می تواند کنار آب روان ادامه زندگی بدهد (حتی در زمستان) بنابراین می تواند عاملی داشته باشد که مانع سرماخوردگی آن می شود و می توان از آن عامل در رفع سرماخوردگی انسان استفاده کرد و به همین علت به پوست درخت بید مراجعه کردند و با پیشرفت علم، استخراج و عصاره گیری از پوست درخت بید موجب به دست آمدن ترکیب سالیسین - salicin (سالیسیلیک اسید متصل به قند) شد.
- ❖ پس از مدتی طی فرآیند هیدرولیز قند را از سالیسین (salicin) جدا کردند و سالیسیل الکل (salicyl alcohol) را به دست آوردند که بعدها مشخص شد این ترکیب که در دم کرده ی پوست درخت بود، در بدن خود به خود اکسید شده و سالیسیلیک اسید (salicylic acid) را تشکیل می دهد؛ پس اکسیداسیون را در آزمایشگاه انجام دادند و سالیسیلیک اسید (salicylic acid) را به دست آوردند. سپس مشتق سازی هایی انجام دادند، گروه کربوکسیلیک اسید را متیله کردند و متیل سالیسیلات را به دست آوردند یا گروه OH را استیله کردند و استیل سالیسیلیک اسید یا آسپرین را به دست آوردند که به عنوان اولین داروی داروسازی نوین وارد بازار دارویی جهان شد.



Salix alba
White willow



➤ گراف نشان دهنده نگاه کلی به توسعه علم



Timeline drawn by James Scott-Brown

- ✓ ترکیب سالیسین (salicin) در سال ۱۸۲۸ توسط بوخنر کشف شده و یک سال بعد تولید نیمه صنعتی سالیسین (salicin) را انجام دادند (از هر یک کیلوگرم پوست درخت بید ۲۵ میلی گرم سالیسین استخراج می شد)
- ✓ ده سال بعد (۱۸۳۸) دانشمندان سالیسین (salicin) را دِگلوکزیده کردند و نهایتاً آن را اکسید کردند و سالیسیلیک اسید را به دست آوردند.
- ✓ در ۱۸۵۳ یک دانشمند برای کاهش زخم معده و عوارض گوارشی سالیسیلیک اسید، استیل سالیسیلیک اسید را تولید کرد و دریافت علاوه بر عوارض گوارشی کمتر، اثرات ضد التهاب بسیار بهتری هم دارد. سالیسیلیک اسید برای درد ها و تب های روماتیسمی بسیار بهتر بود.

- ✓ ۶ سال بعد در سال ۱۸۵۹ ، Kolbe توانست روش سنتز صنعتی سالیسیلیک اسید را ابداع کند. به علت محدود بودن منابع طبیعی از روش semi-synthesis به روش صنعتی رو آوردند.
- ✓ در مبحث فنول ها در الی ۲ واکنش را یاد گرفتیم؛ فنول به صورت نمک سدیم در می آید و با گاز CO₂ وارد واکنش می شود که در موقعیت ارتوی گروه فنول، گروه کربوکسیلیک اسید متصل می شود و به این ترتیب سالیسیلیک اسید ساخته می شود.
- ✓ ۲۰ سال بعد در سال ۱۸۷۶، نتایج یک trial برای درمان تب های روماتیسمی به وسیله سالیسین (salicin) در مجله lancet چاپ شد و شروعی برای توجه جدی تر برای تهیهی آسپرین به وسیله صنایع دارویی جلب شد.
- ✓ ۱۳ سال بعد از مقاله در سال ۱۸۸۹، Bayer شروع کرد به ارسال نمونه های آسپرین به مطب پزشکان برای درمان تب و درد.
- ✓ ۱۰ سال بعد کمپانی Bayer توانست patent آسپرین را در انگلیس به ثبت برساند و دو سال بعد هم در آمریکا به ثبت رساندند. با وجود چالش هایی که برای این کمپانی اتفاق افتاد ، نهایتاً این دارو به عنوان یک برند جهانی برای درمان تب و التهاب و درد در بازار جهانی معرفی شد.

➤ مکانیسم اثر NSAIDs

- **التهاب :** پاسخ سودمند میزبان به مهاجم خارجی یا بافت نکروزه ای است که به علت مزاحمت مهاجم خارجی یا علت دیگری ایجاد شده که به خودی خود سودمند است ؛ ولی این فرایند همیشه سودمند نیست و می تواند گاهی برای بافت یا محیط فیزیولوژیک زیان آور باشد ؛ خصوصاً در مواردی که کنترل شده نیست و علاوه بر سایت مورد نظر به بافت های مجاور هم آسیب می زند.
- **اجزای اصلی التهاب:** التهاب حاصل واکنش های عروقی و پاسخ های سلولی است که هر دو حدواسط هایی از پروتئین های پلاسما و سلول های مختلف خونی را فعال می کند و موجب بروز فرآیند التهاب می شوند.
- **انواع التهاب:** ۱- التهاب فوری ۲- التهاب حاد ۳- التهاب مزمن

۱. التهاب فوری:

- حاصل آسیب به سلول هایی که بیشتر در معرض تهاجم هستند از جمله سلولهای اپیتلیال پوست و بافت همبند و اندوتلیال عروق خونی.
- این آسیب ها موجب آسیب به **بازوفیل و ماست سل ها** می شوند و تحریک این سلول ها ، مدیاتورهای التهاب زایی مثل **هیستامین و TNF** را آزاد میکند و تحریک عروق خونی موجب آزادسازی NO می شود. تمام این اتفاقات کنار هم موجب اتساع عروق کوچک و افزایش نفوذپذیری عروق و افزایش مهاجرت لوکوسیت ها به ناحیه ملتهب می شود.

۲. التهاب حاد:

- به دنبال مهاجرت لوکوسیت ها و التهاب فوری، التهاب حاد اتفاق می افتد .
- علائم: سرخی یا آریتمی، تورم یا ادم، درد و گرما .
- سیستم های التهابی با رسیدن لوکوسیتها فعال می شوند و التهاب گسترش می یابد ؛ از جمله ی این سیستمها ، سیستم پپتیدی کمپلمان، کینین، فیبرینولیز و آبشار آراشیدونیک اسید می باشد.
- درمان این نوع التهاب : پیشگیری از آزادسازی مدیاتورها از جمله هیستامین، سروتونین، برادی کینین و...

۳. التهاب مزمن: در صورت تداوم آسیب بافتی این فاز را مشاهده می‌کنیم. موارد التهاب مزمن شامل سل، نقرس، آرتریت روماتوئید و... می‌باشد.

➤ آبشار آراشیدونیک اسید

آنزیم فسفولیپاز A2 بر برخی از فسفولیپیدهای غشا اثر گذاشته و آراشیدونیک اسید تشکیل می‌شود.

خود آراشیدونیک اسید تحت اثر آنزیم‌های مختلف ترکیبات مختلف را ایجاد می‌کند. آراشیدونیک اسید تحت اثر آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) به پروستاگلاندین‌ها تبدیل می‌شود؛ به این ترتیب که ابتدا PGG₂ سپس PGH₂ تشکیل می‌شود. سپس تحت تاثیر آنزیم‌های پروستاگلاندین سینتازهای مختلف، انواع پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها ایجاد می‌شوند. در عین حال آراشیدونیک اسید تحت تاثیر آنزیم لیپواکسیژناز می‌تواند لوکوترین هم تولید کند.

آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)

تاثیر NSAIDها بر آنزیم‌های سیکلواکسیژناز برای ما اهمیت دارد. این آنزیم‌ها دو نوع دارند:

• COX-I: فعال در شرایط فیزیولوژیک بدن: انجام وظایف فیزیولوژیک در کلیه، معده، اندوتلیوم عروق، پلاکت‌ها و ...

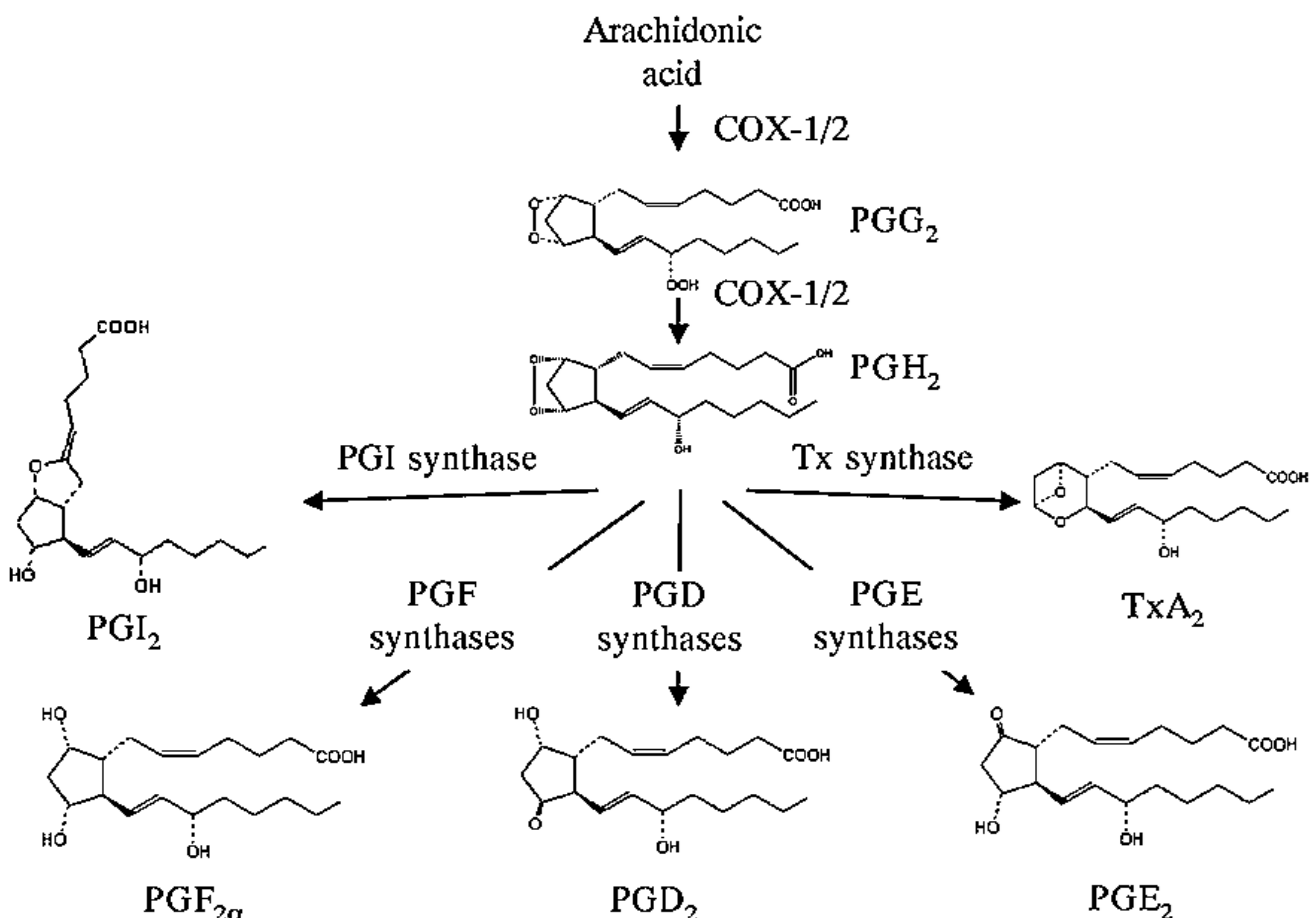
• COX-II: فعال در شرایط پاتولوژیک: سبب بروز علائم التهاب نتیجه:

• مهار غیر اختصاصی COX: مهار پروسه‌های التهابی بروز خونریزی گوارشی و مشکلات گوارشی، کاهش پلاکت‌ها، مشکلات کلیوی

• مهار اختصاصی COX: مهار پروسه‌های التهابی با کمترین عوارض جانبی و حتی مهار پیشرفت سرطان

۱. Cox1: مطالعات نشان داده است سیکلواکسیژناز I در شرایط فیزیولوژیک بدن فعال است و وظایف فیزیولوژیک مفیدی را در کلیه، معده، اندوتلیوم عروق و پلاکت‌ها به برعهده دارد؛ به عنوان

مثال پروستاگلاندین‌ها در معده نقش حفاظتی دارند و به همین دلیل یکی از عوارض مهارکننده‌های پروستاگلاندین‌ها عوارض گوارشی است.



۲. Cox2: سیکلواکسیژناز II در شرایط پاتوفیزیولوژیک فعال می شود و موجب بروز علائم التهاب می شود. پس مهار اختصاصی سیکلواکسیژناز II بهتر می تواند موجب مهار پروسه های التهابی شود و عوارض جانبی کمتری دارد. حتی مقالاتی منتشر شده است که می گویند مهار اختصاصی COX II می تواند موجب مهار پیشرفت سرطان شود زیرا یکی از فاکتورهای بروز سرطان می تواند التهاب باشد.

پروستاگلاندین ها در کنار سایر فاکتورهای التهابی می توانند موجب بروز vasodilation، تب، درد و... بشوند. بنابراین با مهار پروستاگلاندین ها این فرآیندها مهار می شوند.

Mediators of Acute Inflammation

Vasodilation

Prostaglandins E_2 , D_2 , F_2 , I_2

Nitric Oxide

Increased Vascular Permeability

Histamine, Serotonin

Bradykinin

C3a and C5a (through liberating amines)

Leukotrienes C, D, E

PAF (AGEPC)

Oxygen free radicals

Chemotaxis

C5_a

Leukotriene B

IL-8

Bacterial products

Pain

PGE_2

Bradykinin

Fever

IL-1, IL-6, TNF

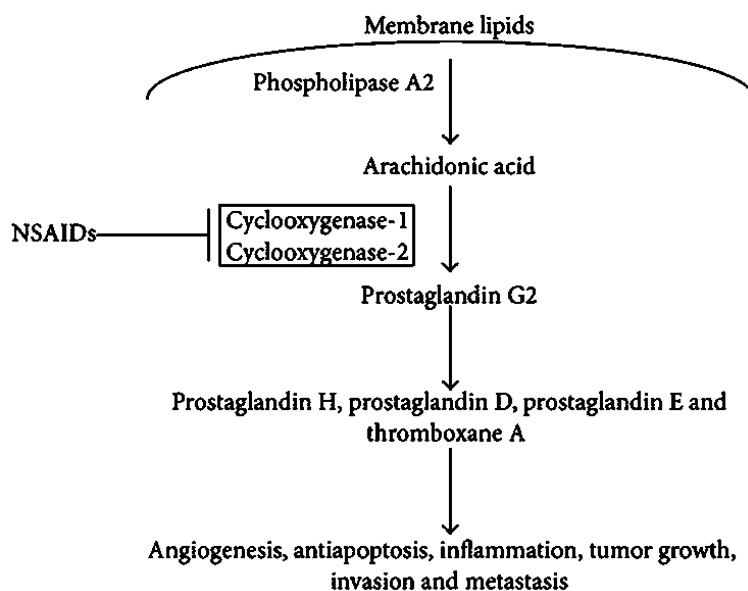
PGE_2

Tissue Damage

Neutrophil and macrophage lysosomal enzymes

Oxygen derived free radicals

Nitric Oxide



تصویر روبه رو تفسیر دیگری از نحوه عملکرد NSAID ها می باشد که در مبدا از تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین G_2 و نهایتاً سایر پروستاگلاندین ها جلوگیری می کنند.

➤ ارزیابی اثرات ضد التهاب

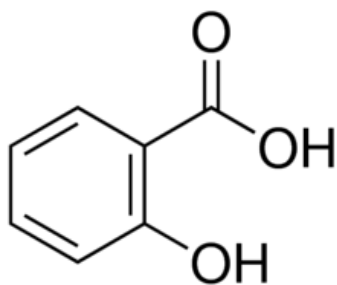
اهمیت این ارزیابی در شیمی دارویی به این علت است که متخصصین متوجه شوند ترکیبی که سنتز کرده اند واقعاً به طور مناسب اثربخش می باشد یا خیر.

بررسی اثرات به دو شکل *in vitro* و *in vivo* انجام می شود. بررسی *in vitro* با اندازه گیری مهار آنزیمی به وسیله ساختار

طراحی و سنتز شده است و آنزیم های مختلف مثل الاستاز، کلاژناز، کاتابیسین و... یا خود آنزیم COX II مورد بررسی قرار می گیرد تا ببینند ترکیب سنتز شده چقدر می تواند این آنزیم ها را مهار کند. این نوع از مطالعات در عین حال که ارزشمند هستند ممکن است

- با خطا همراه باشد زیرا گاهی ترکیب وقتی مستقیم روی آنزیم ریخته می‌شود توانایی مهار کردن دارد اما در *in vivo* این تأثیر را ندارد که علت آن عدم توانایی عبور از غشاهای و گردش خون و حذف و متابولیسم در طی عبور در محیط *in vivo* است.
- بنابراین مطالعات *in vitro* با ارزش هستند ولی کفایت نمی‌کنند و آن چیزی که نتیجه را قطعی می‌کند مطالعات *in vivo* است.
- انواع مطالعات *in vivo* که برای بررسی اثرات ضد التهابی وجود دارد:**
- **تست کاراگینان:** کاراگینان از خزهی دریایی استخراج می‌شود، یک ترکیب به شدت التهاب‌زای قوی است. آن را به پنجه‌ی پای *rat* تزریق می‌کنند و بعد از ۲-۳ ساعت ورم و التهاب پا را اندازه‌گیری می‌کنند؛ به این شکل که قبل از تزریق، پای *rat* را داخل آب موجود در یک مزور کرده و افزایش حجم آب را اندازه‌گیری می‌کنند، مجدداً بعد از ایجاد التهاب، یعنی ۲-۳ ساعت بعد، همین کار را تکرار می‌کنند که طبعاً باید افزایش حجم بیشتر شود. اختلاف نتایج این دو، برابر است با افزایش حجم پای *rat*. این کار را در حضور و غیاب دارو انجام می‌دهند و با این روش متوجه می‌شوند که دارو چقدر اثر گذاشته است.
 - **تشکیل گرانولوما (یا کاشت پنبه‌ی استریل زیر شکم *rat*):** هدف از این کار ایجاد عفونت نیست و نباید عفونت ایجاد شود. صرفاً نقش پنبه این است که به عنوان یک عامل مهاجم زیر پوست، باعث ایجاد التهاب و تجمع فاکتورهای التهابی در ناحیه شود. بعد از چند روز پنبه را درمی‌آورند و اجازه می‌دهند که خشک شود. اختلاف وزن پنبه، حضور فاکتورهای التهابی در منطقه را نشان می‌دهد. در اندازه‌گیری این اختلاف وزن، در حضور و عدم حضور دارو، هر چقدر اختلاف وزن کمتر باشد یعنی دارو بهتر عمل کرده و فاکتورهای التهابی کمتر به منطقه اعزام شدند.
 - **التهاب زائی با اشعه ماورا بنفش:** بخشی از پوست بدن *rat* را *shave* می‌کنند و این پوست بدون مو را در معرض اشعه‌ی UV قرار می‌دهند. اشعه‌ی UV باعث ایجاد التهاب و اریتم در پوست می‌شود. با اندازه‌گیری میزان التهاب در حضور و عدم حضور دارو در بدن، میزان تأثیر دارو را تعیین می‌کنند.
 - **شبیه سازی آرتریت روماتوئید:** اگر دارو به صورت خاص برای آرتریت روماتوئید طراحی شده باشد، باید بررسی شود که چقدر می‌تواند روی آرتریت روماتوئید به صورت خاص اثر کند. به این منظور با استفاده از ادجوانت فرونت در حیوان، بیماری آرتریت روماتوئید را شبیه سازی می‌کنند. ادجوانت فرونت یک امولوسیون آب و روغن حاوی آنتی ژن‌های دیواره‌ی سلولی مایکوباکتریوم مرده است. این کار باعث می‌شود که بدن شروع به ترشح *IgG* کند (مشابه آنچه در آرتریت روماتوئید اتفاق می‌افتد). سپس مقدار *IgG* را در حضور و عدم حضور دارو اندازه‌گیری می‌کنند.
 - **بررسی اثر ضد تب:** یکی از کاربردهای مهم NSAID ها کنترل تب است. بنابراین برای بررسی اثرات ضد تب دارو به طور خاص، به شکل مصنوعی از طریق تزریق سوسپانسیون مخمر آبجو در متیل سلولز، دمای بدن حیوان را افزایش می‌دهند. بعد از ۲۴ ساعت اگر این سوسپانسیون تزریق شده باشد، دمای رکتال حیوان ۲ درجه افزایش پیدا می‌کند. در حضور و عدم حضور دارو دمای بدن را می‌سنجند و اگر افزایش دمایی صورت نگرفته باشد، نشان دهنده‌ی بروز اثرات ضد تب از دارو است.
- ممکن است داروی مورد استفاده مستقیماً جلوی التهاب را نگیرد و به صورت غیر مستقیم با افزایش رها سازی استروئیدهای داخلی، التهاب را مهار کند. برای اطمینان از اینکه مکانیسم عمل مستقیم است یا خیر، با برداشتن غده فوق کلیوی (که محل *release* استروئیدهای داخلی بدن است) و تکرار آزمون، جواب این سوال را می‌دهند. اگر پاسخ بدن در حضور یا عدم حضور غده یکسان باشد، نشان دهنده‌ی این است که اثر مستقیم بوده ولی اگر پاسخ‌های متفاوتی ببینیم نشان می‌دهد که اثر غیر مستقیم بوده است.

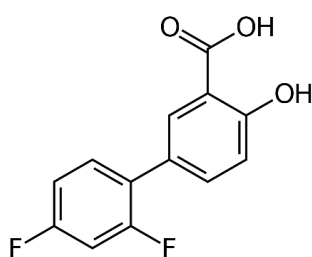
• سالیسیلیک اسید (Salicylic acid):



این ترکیب lead compound داروهای NSAID است. اولین ضد درد و ضد التهابی بود که محققین توانستند کشف کنند و برای دردهایی مثل درد روماتیسمی استفاده می شد. کل ساختار سالیسیلیک اسید برای بروز اثر ضروری است؛ یعنی حلقه‌ی سطح فنیل، گروه کربوکسیلیک اسید و گروه OH (الکلی) که در موقعیت ارتو نسبت به کربوکسیلیک اسید قرار دارد. جا به جا کردن گروه الکل از ارتو به متا یا پارا باعث حذف اثر ضد درد می شود.

با اضافه کردن هالوژن روی حلقه، اثر افزایش پیدا کرد ولی به همان نسبت سمیت نیز افزایش یافت، بنابراین اضافه کردن هالوژن منجر به تولید دارو نشد، همچنین با گذاشتن سایر استخلاف‌ها روی حلقه اثر کاهش پیدا کرد. تنها کاری که مجاز به انجام آن بودیم این بود که در موقعیت ۵ حلقه‌ی آروماتیک قرار دهیم که موجب افزایش اثر ضد التهابی شد.

یادآوری: در نامگذاری ترکیبات آلی، پایه ترکیبی است که بیشتر اولویت دارد. بین هیدروکسیل و کربوکسیلیک اسید، کربوکسیلیک اسید اولویت بیشتری دارد، پس در این ساختار، شماره ۱ به کربوکسیلیک اسید و شماره ۲ به گروه هیدروکسیل، تعلق می گیرد.



در دیفلونیزال (Diflunisal) در موقعیت ۵، حلقه‌ی آروماتیک قرار گرفته است:

- این ترکیب مهار کننده‌ی برگشت پذیر سیکلو اکسیژناز است.

- از آن در درمان آرتريت روماتوئید استفاده می شود.

- جذب و پروتئین بایندینگ (pb) بسیار بالایی دارد.

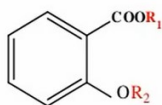
- نیمه عمر این ساختار ۸ - ۱۲ ساعت است.

در سالیسیلیک اسید، گروه کربوکسیلیک اسید مسئول عوارض گوارشی است. این عوارض به دو علت اتفاق می افتند:

۱- باعث مهار تولید پروستوگلاندین‌ها می شود. (در معده، پروستوگلاندین‌ها در برابر اسید معده نقش حفاظتی دارند).

۲- به علت خاصیت اسیدی، به طور مستقیم pH معده را اسیدی تر میکند و موجب تشدید زخم معده می شود.

SALICYLATES:



DRUG	R ₁	R ₂
Salicylic acid	H	H
Methyl salicylate	CH ₃	H
sodium salicylate	Na	H
Phenyl salicylate	C ₆ H ₅	H

مطابق شکل، اگر گروه کربوکسیلیک را استریفیه (استری) کنیم؛ یعنی H

اسیدی را حذف و به جای R₁ متیل قرار دهیم، متیل سالیسیلات حاصل

می شود. اثرات ضد درد متیل سالیسیلات حفظ می شود ولی اثرات ضد

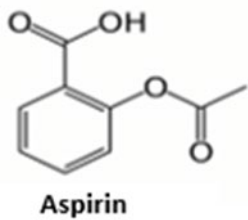
التهاب آن به شدت کاهش میابد، پس H اسیدی کربوکسیلیک اسید برای

بروز اثر ضد التهابی لازم است. مشابه توضیحات داده شده، برای فنیل

سالیسیلات نیز اثر ضد درد حفظ، ولی اثر ضد التهابی کاهش می یابد.

نمک سدیم سالیسیلات یک محلول پایدار ایجاد می کند؛ یعنی محلول decomposed نمی شود. اثر ضد درد و اثر ضد تب دارد. اما potency آن ۵۰٪ آسپرین است. پس به علت اثر کمتر آن نسبت به آسپرین، فقط در مواقعی که چاره‌ای نداشته باشیم (مثل حساسیت به آسپرین) از این ترکیب به جای آن استفاده می شود.

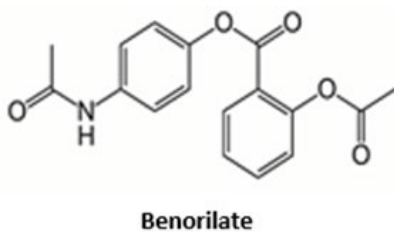
• آسپرین (Aspirin):



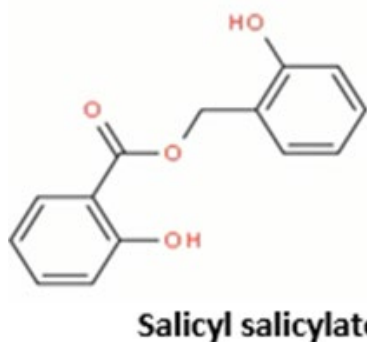
دانشمندان در سالیسیلیک اسید، OH فنولی موقعیت ارتو را به جای گروه کربوکسیلیک اسید تغییر دادند و آن را استیل کردند. به این ترتیب آسپرین تولید شد.

در مورد نام آسپرین: A از استیل و spir از اسپیرا، که در زبان آلمانی یعنی بید، برگرفته شده است (استیل کردن آنچه از بید استخراج شده). in هم برای drug like کردن نام آن گذاشتند. در واقع نام aspirin یک Brand name است و توسط شرکت بایر برای این ترکیب ابداع شد.

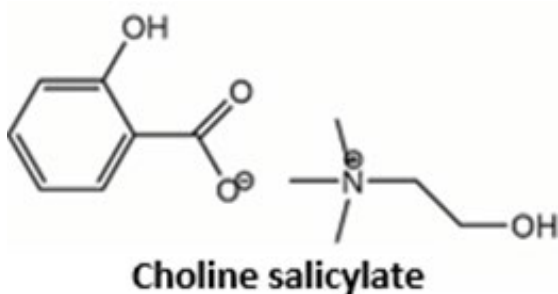
مشتقات دیگر:



- با هیبرید کردن آسپرین با استامینوفن، هیدروژن اسیدی آسپرین که منشا عوارض گوارشی است را با OH فنولی استامینوفن استریفیه کردند و به این ترتیب بنوریلات (Benorilate) ایجاد شد. چون به آن استامینوفن هم اضافه شد، اثرات ضد التهابی این ترکیب افزایش یافت اما به همان نسبت سمیت کلیوی آن هم زیاد شد و از آن جایی که در مطالعات حیوانی، سمیت چشمی هم مشاهده شد، به طور کلی ساختار محبوبی نیست.

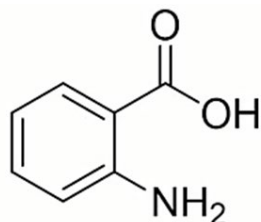


- - سالیسیل سالیسیلات (Salicyl salicylate) دایمر سالیسیلیک اسید است. این ترکیب در محیط اسیدی معده نامحلول است اما در محیط بازی روده به صورت محلول در می آید. عوارض خونریزی گوارشی کمتری نسبت به آسپرین ایجاد می کند.



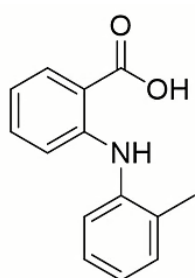
- سالیسیلیک اسید به صورت نمک کولین به ما کولین سالیسیلات (Choline salicylate) را می دهد. هیدروژن اسیدی آن حذف شده و به گروه کربوکسیلات تبدیل شده است که توسط آمین کوارتنری کولین، خنثی می شود. در این ترکیب مشکل حلالیت کم آسپرین در آب را نیز حل کرده اند. کاربرد آن در آرتریت روماتوئید جوانان است و اگر بیمار به آسپرین جواب نداد این ترکیب را امتحان می کنیم. عوارض گوارشی کمتری نسبت به Aspirin دارد.

• **آنترانیلیک اسید (Anthranilic acid) یا فنمات ها:**



در مقایسه با سالیسیلیک اسید، به جای هیدروکسیل، گروه آمینی در موقعیت ارتو نسبت به کربوکسیلیک اسید قرار دارد. به یاد داریم گروه آمینی بیوایزواستر گروه هیدروکسیل هست. پس این خانواده با ایجاد تغییرات بیوایزواستری در خانواده‌ی سالیسیلیک، ایجاد شده است.

- گروه‌های ضروری برای بروز اثر در خانواده‌ی آنترانیلیک اسیدها، کل ساختار آنترانیلیک اسید به علاوه‌ی یک حلقه‌ی آروماتیک اضافه است که به خانواده‌ی آمین آنترانیلیک اسید متصل می شود.
- گروه کربوکسیلیک اسید این ساختار در مقایسه با سالیسیلیک اسیدها، بیشتر قابلیت تحمل تغییر را دارد؛ به عبارت دیگر این گروه کربوکسیلیک اسید را می توان به صورت استر درآورد یا می شود آن را با بیوایزواستر آن، یعنی تترازاوول جایگزین کرد.
- حلقه‌ی مستطیج آروماتیک هم برای بروز اثر آن ضروری است.
- استخلاف آمین حتما باید در موقعیت ارتو نسبت به کربوکسیلیک اسید قرار بگیرد.

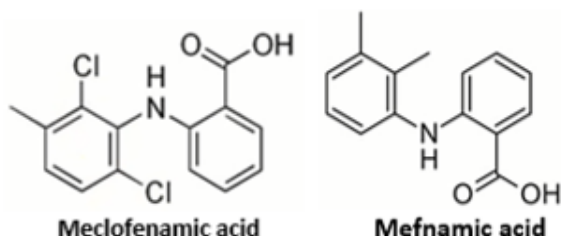


- وجود یک H روی N برای بروز اثر ضروری است.
- یک حلقه‌ی آروماتیک ثانویه می تواند به این آمین انتهایی متصل شود. این آمین انتهایی باید در خارج از صفحه‌ی حلقه‌ی آروماتیک اول قرار بگیرد. بنابراین وجود استخلاف‌ها به ویژه در موقعیت ارتو روی حلقه‌ی ثانویه می تواند کمک کننده باشد تا اطمینان داشته باشیم به علت ممانعت فضایی، حلقه‌ی دوم در خارج از صفحه‌ی حلقه‌ی اول قرار می گیرد.

داروهای این دسته هم اثرات ضد درد و ضد التهاب دارند. علاوه بر این که از ساخت پروستاگلاندین‌ها جلوگیری می کنند، آنتاگونیست پروستاگلاندین‌ها هم هستند. به همین علت است که به نظر می رسد این خانواده در رفع دیس منوره موثرتر هستند.

مثال:

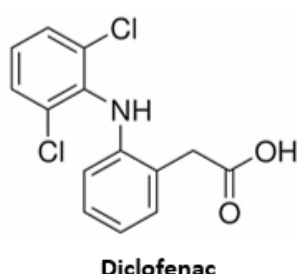
- **مفنامیک اسید (mefnamic acid)**



- **مکلوفنامیک اسید (Meclofenamic acid):** مقداری از مفنامیک اسید فعال تر است. زیرا هر دو موقعیت ارتوی آن توسط Cl اشغال شده است.

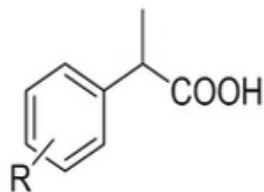
• **فنیل استیک اسیدها (Phenyl acetic acids):**

ساختار این ترکیبات خیلی شبیه خانواده‌ی آنترانیلیک اسید است و تنها تفاوت آن ها این است که کربوکسیلیک اسید به جای اینکه مستقیما به حلقه‌ی بنزن وصل باشد، با یک لینکر یک کربنه به حلقه متصل شده است. پایه‌ی این ترکیبات گروه کربوکسیلیک اسید خطی است که استخلاف فنیل روی آن قرار گرفته است. پس این خانواده به نوعی با ایجاد تغییر



ساختاری روی آنترانیلیک اسید ایجاد شده اند. این تغییر ساختاری با ایجاد فاصله بین گروه کربوکسیلیک اسید و حلقه‌ی بنزن و به اندازه حداکثر یک کربن است. همانطور که می‌بینید، داروی دیکلوفناک بر اساس همان اصول و قوائدی که خانواده‌ی آنترانیلیک اسید داشت، طراحی شده است.

• ترکیبات آریل-آلفا-متیل استیک اسید (یا آریل پروپیونیک اسید):



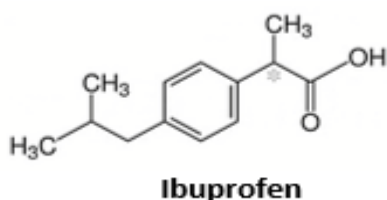
علت نام‌گذاری آن‌ها به این دلیل است که یک آریل متصل به استیک اسید در ناحیه آلفا دارای استخلاف بوده و همچنین ساختار آن یک آریل متصل به پروپیونیک اسید است. آریل بدین معنی است که بنزن می‌تواند با سایر حلقه‌های آروماتیک نیز جایگزین گردد و وجود حلقه بنزن الزامی نمی‌باشد.

Aryl-α-methyl acetic acid (Aryl propionic acid)

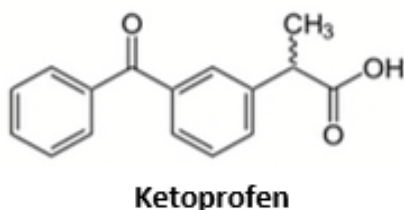
بررسی ساختار: این ساختار دارای یک استخلاف آلکیل (R) بر روی حلقه آروماتیک است که می‌تواند هر جایی از حلقه (در هر سه موقعیت ارتو، پارا و متا) قرار بگیرد. در این ساختار باید یک ناحیه منفی‌شونده مثل کربوکسیل یا تترازول (که بیوازیواستر آن است) یا استری که بعداً می‌تواند هیدرولیز شود، وجود داشته باشد. در این ترکیبات فاصله بین گروه اسیدی و گروه بنزن (یا آریل)، به اندازه یک کربن است و نمی‌توان این فاصله را افزایش داد. پس سعی بر این شد که استخلاف موجود در ناحیه آلفا را تغییر دهند. در طی بررسی‌ها مشخص شد فقط می‌توان در این ناحیه یک گروه متیل قرار داد که حذف آن نیز موجب کاهش اثرگذاری ترکیب می‌شود. با قرار گرفتن متیل در ناحیه آلفا، کربن آلفا کایرال می‌شود. کانفیگوریشن S این ترکیبات اثربخش بوده و فرم R اثری ندارد.

مثال:

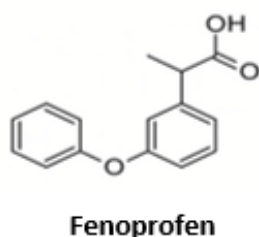
- ساختار ایبوپروفن حاوی استخلاف ایزوبوتیل در ناحیه پارا حلقه است.



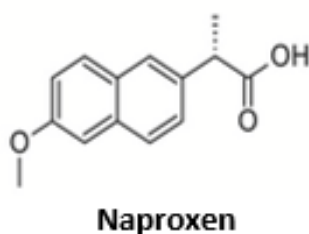
- در کتوپروفن یک گروه بنزوئیل در موقعیت متا قرار گرفته است.



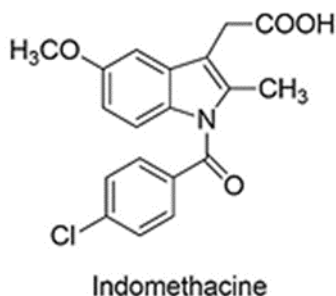
- در ساختار فنوپروفن یک گروه فنوکسی در ناحیه متا قرار گرفته است.



- در ناپروکسن به جای گروه بنزن، نفتالن و یک گروه متوکسی قرار دارد.



• ترکیبات ایندول استیک اسید (Indole acetic acid):



ایندول ترکیب حاصل از فیوز شدن حلقه بنزن و پیرول می باشد.

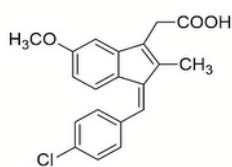
در این خانواده به جای گروه بنزن گروه ایندول با فاصله یک کربن به گروه کربوکسیل متصل است. گروه استیک اسید در موقعیت متا نیتروژن گروه ایندولی قرار دارد. سردسته این خانواده ایندومتاسین است.

بررسی رابطه ساختمان و اثر (SAR):

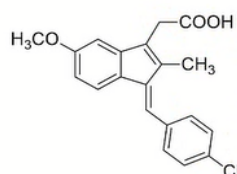
هرگونه تغییر در ساختار کربوکسیلیک اسید سبب کاهش اثر آن می شود. کربن آلفا می تواند یک کربن (یک گروه متیل) روی خود تحمل کند. برای شماره گذاری حلقه هتروسیکل از گروه هتروسیکل (یعنی نیتروژن) شروع کرده و کربن ناحیه فیوز شده در شماره گذاری شمرده نمی شود. در موقعیت ۲ حلقه ایندولی، یک گروه متیل سبب ایجاد کانفورمیشن مناسب شده و باعث اتصال بهتر به رسپتور و بروز اثر مناسب می شود. اختلاف ناحیه ۵ منجر به بهبود کینتیک دارو می شود و تأثیری روی **potency** ترکیب ندارد. در این ناحیه استخلاف متوکسی، هالوژن، آمین و آریل اکسی و سایر ترکیبات می توانند قرار بگیرند.

N گروه ایندولی به نوبه خود اثر خاصی ندارد، اما وجود استخلاف کربونیل سبب حفظ ساختار مسطح این ناحیه (نسبت به بنزن حلقه ایندول) می شود. چون جفت الکترون **N** هم در رزونانس با حلقه ایندولی و هم گروه کربونیل قرار می گیرد. حلقه فنیل متصل به کربونیل برای بروز این اثر لازم است. استخلاف کلر یا تیومتیل و... در موقعیت پارا روی حلقه فنیل سبب بهبود اثر آن می شود.

طی بررسی های انجام شده دریافتند که، با حذف کربونیل و نیتروژن ایندولی و قرار دادن پیوند دوگانه به جای آن ها، باز هم اثر مناسب دیده می شود. چون در این حالت حلقه فنیل (حلقه ثانویه) و حلقه فیوز شده اولیه، باهم مزدوج هستند و در رزونانس قرار گرفتند. داروی سولینداک این ویژگی را دارد.



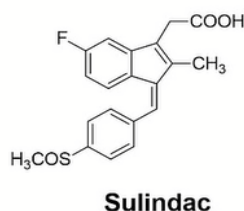
active



inactive

مطابق شکل، در حالت وجود پیوند دوگانه، دو ایزومر داریم: اگر گروه کربوکسیل و حلقه ثانویه در دو طرف مخالف باشند، ترکیب موثر بوده و قرارگیری این دو گروه در یک سمت سبب غیرفعال شدن ترکیب می گردد.

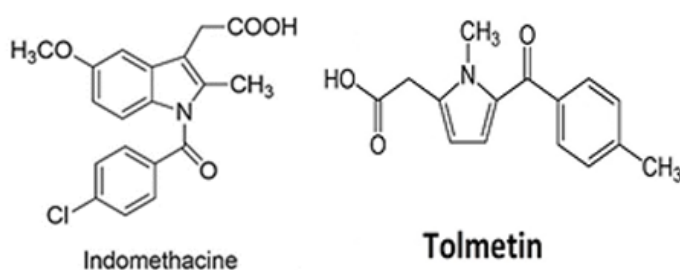
پس اگر نیتروژن وجود داشته باشد باید یک گروه کربونیلی نیز باشد تا ساختار مسطح گردد ولی در حضور پیوند دوگانه ساختار **rigid** شده و فقط یک ایزومر موثر است.



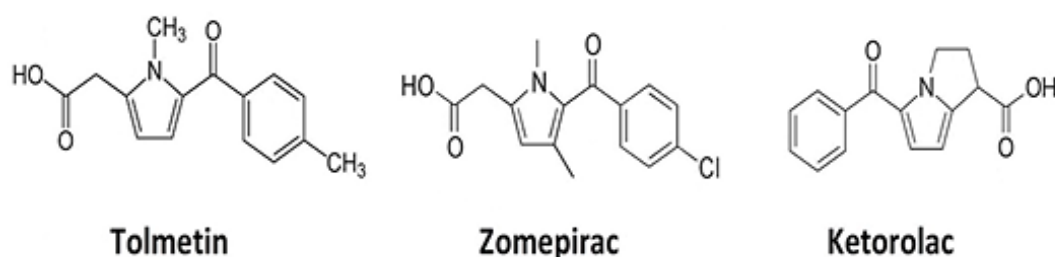
• ترکیبات پیرول استیک اسید (Pyrrole acetic acid):

در این ترکیبات گروه استیک اسید به ترکیب پیرولی متصل است. سردسته آن ها تولمتین (Tolmetin) است. در این خانواده حلقه بنزن از فیوز ایندول حذف شده است و فقط حلقه پیرول باقی مانده است.

از نظر ساختار-اثر شبیه خانواده ایندول استیک اسید هستند، با این تفاوت که در این خانواده استخلاف ها یک کربن جلوتر آمده اند؛ مثلاً:

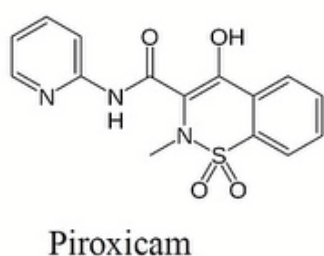


- در گروه ایندول استیک اسید، گروه کربوکسیل در موقعیت متای N بود درحالیکه در این خانواده گروه کربوکسیل در ناحیه ارتوی N قرار دارد.
- در ایندول استیک اسید، متیل در ناحیه ارتوی N بود، ولی در این خانواده روی N قرار گرفته است.
- گروه کربونیل در ایندول استیک اسید ها ، روی N قرار داشت ولی در این ترکیبات در ناحیه ارتوی N قرار گرفته و همانطور که گفته شد یک کربن جلوتر آمده است.



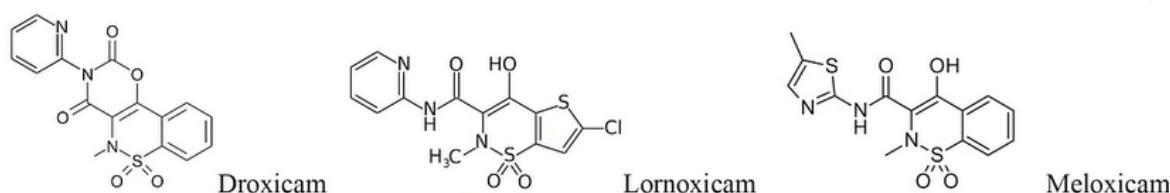
داروی زومپیراک به علت وجود استخلاف متیل در ناحیه ۴ حلقه پیرول، اثربخشی قوی‌تری نسبت به تولمتین دارد، اما به علت شوک آنافیلاکسی در افراد حساس به آسپیرین، از بازار حذف شد. در داروی کتورولاک حلقه فیوزشده برای حفظ کردن ساختار استیک اسید با یک لینکر دو کربنه می‌باشد. این ترکیب یک داروی تزریقی می‌باشد.

• ترکیبات اکسیکام (Oxicams):

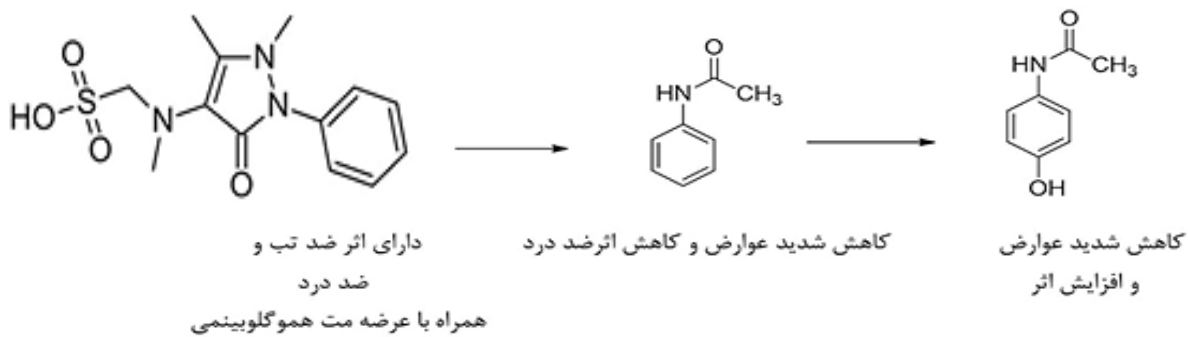


این ترکیبات تنها خانواده از NSAID ها هستند که **ظاهراً** گروه اسیدی ندارند، اما ساختار اسیدی به صورت یک کربونیل متصل به یک انول درآمده است (توتومر انول، فرم کتون است). این فرم سبب ایجاد یک حالت دی‌کتونی می‌شود که کربن بین این دو گروه کربونیل، به علت الکترون کشندگی دو گروه کربونیل، دارای هیدروژن اسیدی می‌شود که نقش گروه کربوکسیلیک را دارد. (یادآوری: به طور کلی هیدروژن های موجود در موقعیت آلفا نسبت به کربونیل، اسیدی هستند).

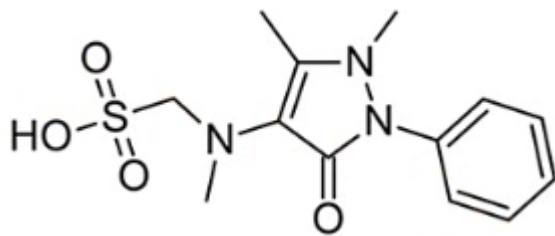
گروه متصل به گروه آمیدی می‌تواند حلقه‌های هتروسیکلی مختلفی باشد که ساختارهای مختلفی مثل پیروکسیکام، ملوکسیکام، لورنوکسیکام و دروکسیکام را ساخت.



- **استامینوفن (Acetaminophen)** از آنیلین سنتز شده است. آنیلین اثر ضد تب داشت اما عوارض زیادی مثل مت هموگلوبینمی (Methemoglobinemia) ایجاد می کرد. برای کاهش عوارض آن، گروه آمینی استیله شد، با این کار هم عوارض و هم اثر ضد دردی کم شدند. بنابراین برای بهبود اثر ضد دردی، در ناحیه پارا یک گروه هیدروکسیل قرار دادند. استامینوفن به عنوان تک دارو برای اثرات ضد دردی و ضد تب کاربرد دارد.



- **داروی آخر متامیزول (Metamizole) یا دی پیرون (dipyrone)** اثرات ضد درد، ضد اسپاسم و ضد تب دارد. این ترکیب



مثل استامینوفن اثرات ضدالتهابی کمی دارد، به صورت تک دارو بوده و در بازار دارویی نیز موجود است. چون به جای استیک اسید، دارای متیل سولفونیک اسید است، بیوایزواستر کربوکسیلیک اسید می باشد.

جلسه: 16- ضدالتهاب های غیر استروئیدی بخش دوم	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۳
استاد: دکتر اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: محمدمهدی قاضی مرادی- فاطمه عباسی	ویراستار: فاطمه خدابخشی



مروری بر جلسه گذشته:

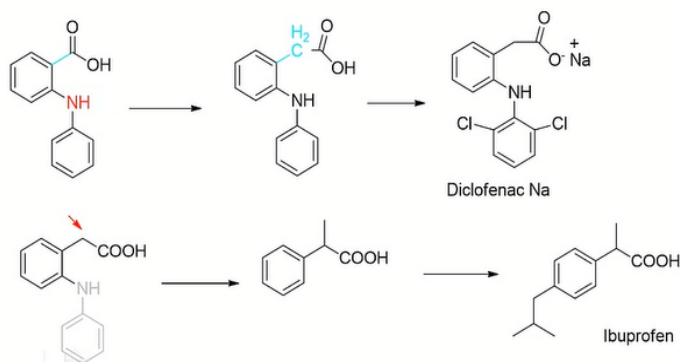
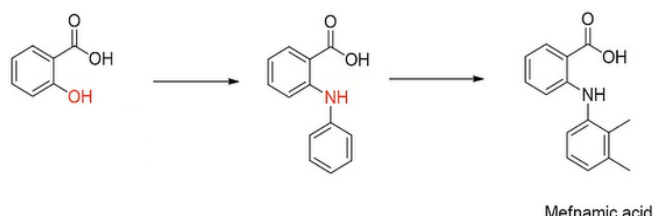
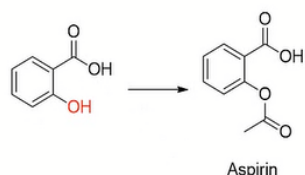
در جلسه قبل در مورد نحوه کشف سالیسیلیک اسید و نحوه سنتز آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید) صحبت شد و گروه های مختلف این ترکیبات و رابطه ساختمان-اثر آنها بررسی شد.

- آسپیرین از استیله کردن سالیسیلیک اسید ایجاد شد. از این گروه آسپیرین را داریم که گروه سالیسیلیک اسید برای اثر ضروری بود و فقط برای کاهش عوارض گروه هیدروکسیل استیله شد.

- با جایگزینی گروه هیدروکسیل با آمین، که بیوایزواستر آن است، خانواده فنامات ها تولید شد؛ مانند داروی مفنامیک اسید

- از ترکیب فنامات ها با ایجاد یک لینکر تک کربن بین گروه کربوکسیلیک اسید و گروه بنزن، گروه فنیل استیک اسید مثل دیکلوفناک سدیم شکل گرفت.

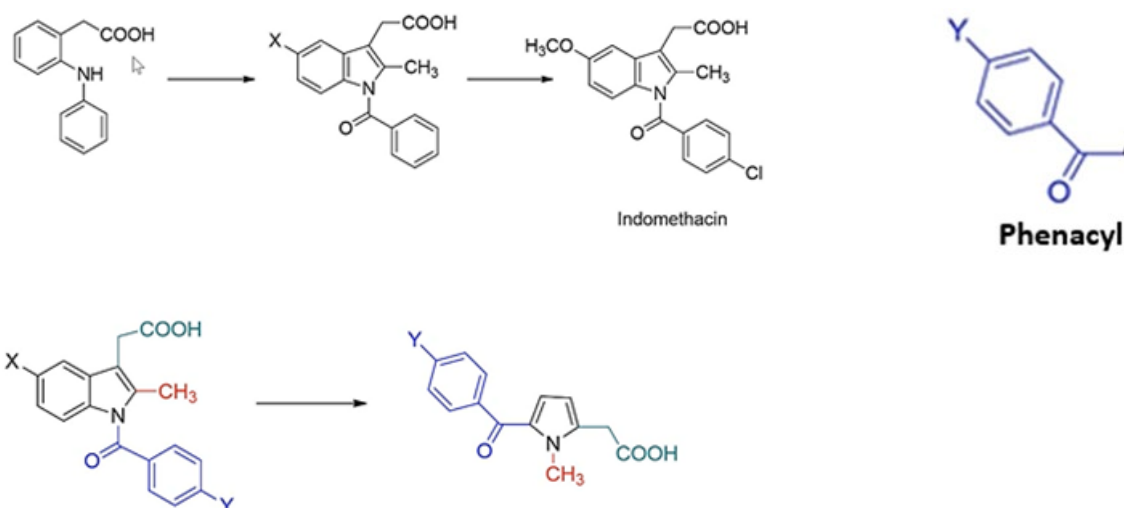
NSAIDs



- در ترکیب استیک اسید، در ناحیه آلفا یک متیل قرار دادند و گروه آریل پروپیونیک اسید را درست کردند که در این خانواده ما ایبوپروفن را داریم. در این گروه فقط یک متیل روی کربن آلفا قرار دارد. در ناحیه ارتو، متا یا پارای حلقه آریل یک گروه آلکیل قرار دارد و ما محدودیتی برای مکان اتصال آلکیل نداریم و می توانیم به جای گروه بنزن سایر حلقه های آروماتیک را قرار دهیم.

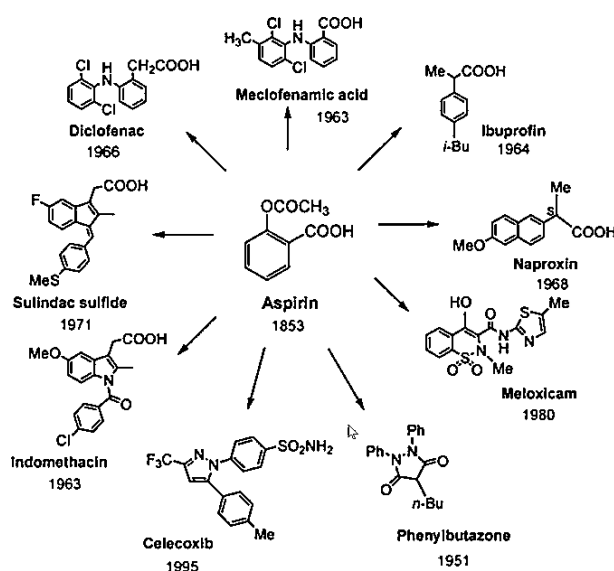
- ایندومتاسین از گروه ایندول استیک اسید است. در این خانواده به جای بنزن گروه ایندول را داریم و گروه کربوکسیل در ناحیه متای نیتروژن قرار دارد. در ساختار فنامات ها نیز نیتروژن متصل به گروه فنول را در قالب نیتروژن نوع دوم داریم، اما در این خانواده نیتروژن در گروه ایندولی قرار دارد.

- در خانواده پیرول استیک اسید، حلقه بنزن ایندول را نداریم و سه استخلاف موجود روی حلقه ایندول (یعنی کربوکسیل ناحیه متا، متیل در ناحیه ارتو و گروه Phenacyl روی نیتروژن ایندول) به صورت یک کربن جابه‌جا شدند و در پیرول استیک اسید به ترتیب گروه کربوکسیل در ناحیه ارتو، متیل روی نیتروژن و گروه Phenacyl در موقعیت ارتو و کنار نیتروژن قرار می‌گیرد.



- گروه فناسیل که بر روی خود نیتروژن هتروسیکل است، در موقعیت ارتو دیگر قرار می‌گیرد و به این ترتیب خانواده پیرول استیک اسید شکل می‌گیرد.

(این اسلاید در مورد توالی ورود NSAID ها به بازار دارویی و تقدم و تأخر ورود داروها به بازار دارویی می باشد)



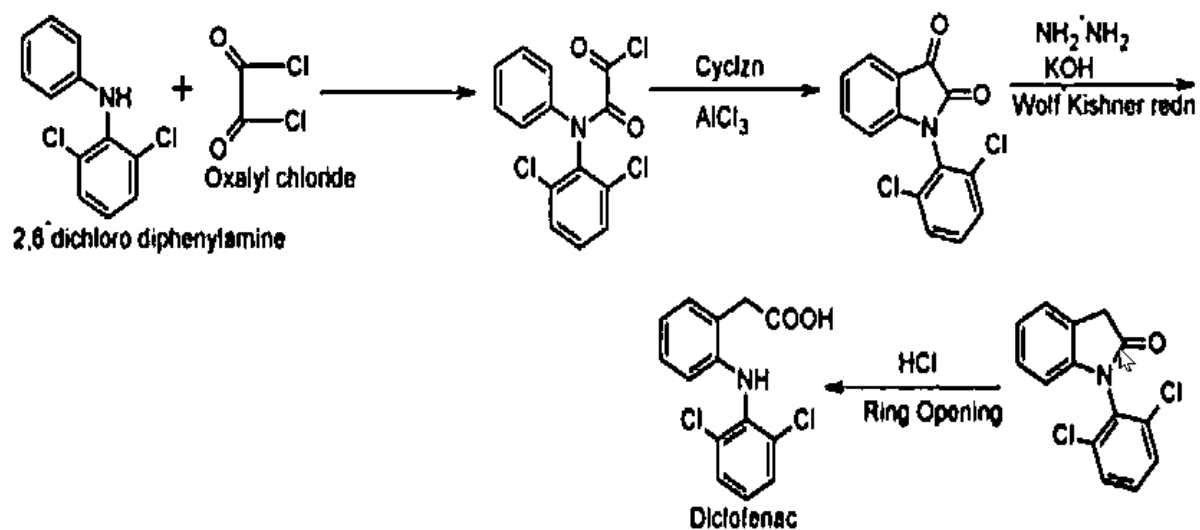
روش سنتز دیکلوفناک

۱. از واکنش یک ترکیب دی‌فنیل آمین با استخلاف مناسب و Oxalyl chloride، مرحله اول واکنش انجام می‌شود. همان طور که می‌دانیم، گروه آمین علاقه‌مند به آسیل گروه کربونیل است و به یکی از این گروه‌های آسیل حمله می‌کند و از آن جا که ساختار قرینه می‌باشد، تفاوتی ندارد که به کدام سمت حمله شود. بنابراین به یکی از گروه‌های آسیل حمله می‌شود و پیوند پای که سست‌ترین پیوند است باز می‌شود و در برگشت پیوند پای، گروه ترک شونده کلر خارج می‌شود.
۲. بعد از رسیدن به این حد واسطه، در مرحله بعد یک آسیلاسیون فریدل-کرافت (داخل مولکولی) اتفاق می‌افتد. از آن جا که یک فاصله مناسب وجود دارد، امکان تشکیل یک حلقه پنج ضلعی وجود داشته و گروه آسیل کلراید و بنزن در مجاورت هم قرار دارند و در حضور اسید لوئیس حلقه بسته می‌شود.

۳. در مرحله بعد یک احیای ولف-کیشنر رخ می‌دهد که گروه کربونیل متصل به حلقه بنزن در حضور هیدرازین و پتاس احیا می‌شود، اما گروه کربونیل متصل به نیتروژن تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد؛ چون این گروه کربونیل یک گروه آمیدی است و گروه آمیدی در حضور هیدرازین در محیط قلیایی نمی‌تواند احیا شود. هیدرازین پتاس (احیاگر در واکنش ولف کیشنر) مختص احیای گروه کربونیل مجاور ساختار آروماتیک است.

۴. به این ترتیب گروه کربونیل احیا می‌شود و در این مرحله نیاز است که حلقه باز شود. در محیط اسیدی باز شدن حلقه اتفاق می‌افتد و محیط اسیدی کمک می‌کند که هم نیتروژن و هم اکسیژن درگیر پروتون شوند و اتصال این دو گروه به هم سست می‌شود و یک مولکول آب به گروه کربونیل حمله می‌کند، پیوند آمیدی باز می‌شود و ساختار دیکلوفناک ایجاد می‌شود.

Synthesis of diclofenac



ایزوفرم های سیکلو اکسیژناز - تایپ ۱ و ۲

- در سال ۱۹۷۱ دانشمندان آنزیم سیکلو اکسیژناز را شناسایی کردند و به مکانیسم دقیق اثر NSAID ها دست پیدا کردند.
- در اوایل دهه ۱۹۹۰ آنزیم COX-2 شناسایی شد و تفاوت آن با COX-1 محرز شد و مشخص شد که ژن بیان این دو پروتئین COX-1 و COX-2 در دو کروموزوم متفاوت قرار گرفته است. مشخص شد که COX-1 در خیلی از بافت های بدن دائما بیان می‌شود و پروستاگلاندین های حاصل از عملکرد این آنزیم عملکرد housekeeping را برعهده دارند و وظایف فیزیولوژیک نرمال و طبیعی بدن از جمله سایتوپروتکشن معده، تنظیم جریان خون کلیه، platelet activation و Macrophage differentiation و کارهای مشابه بر عهده آن ها است.
- اما در مقابل COX-2 در اغلب بافت های نرمال شناسایی نشده است؛ اما به سرعت و تحت محرک هایی مانند proinflammatory cytokines مانند اینترلوکین ها، لیپو پلی ساکارید ها، مایتوزن ها، آنکوژن ها، براد فاکتور ها و در اثر اختلال در هموستاز آب و الکترولیت ها می‌توانند ایجاد شوند.
- وجود COX-3 نیز مشخص شده است که در حال حاضر اثرات ضد درد استامینوفن را به آن نسبت می‌دهند و به نظر می‌رسد دیکلوفناک و بروفن نیز تمایل اتصال به COX-3 دارند؛ اما هنوز اطلاعات در مورد COX-3 کامل نشده است.

می‌تواند قرار بگیرد؛ اگر این حلقه شش یا پنج یا چهار عضوی باشد، مهار کننده COX-2 می‌باشد. در نتیجه این ترکیبات دارای ساختار سه حلقه‌ای است (یک حلقه میانی و دو حلقه آریل ۱ و ۲).

- اگر حلقه آروماتیک داشته باشیم که در موقعیت اورتو دو حلقه آروماتیک دیگر روی آن مستقر باشند، احتمال اینکه این ترکیبات

Tricyclics (ortho-diaryl heterocycles) روی آنزیم COX-2 اثر کند زیاد است، و

برای اطمینان از اثر ترکیب بر روی COX-2

به ویژه در نسل اول ترکیبات مهارکننده

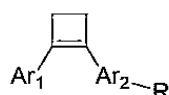
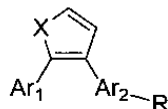
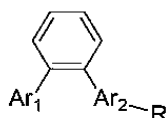
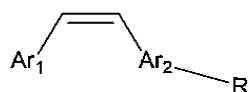
COX-2 یا همان coxib ها، در موقعیت

پارای یکی از حلقه ها حتما استخلاف وجود

دارد، که معمولا این استخلاف متیل

سولفونیل یا سولفونامید می‌باشد.

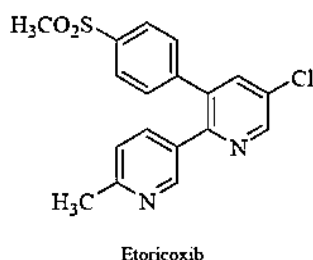
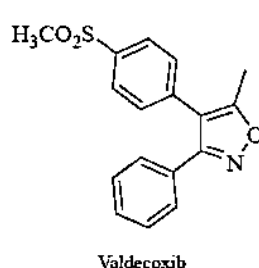
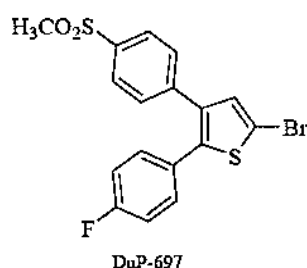
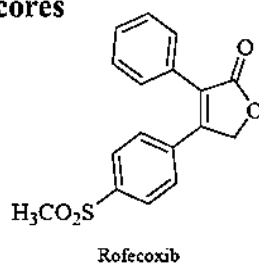
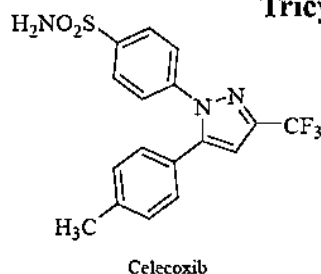
• Coxibs:



Tricyclics: 5- membered cores

در این جا حلقه میانی همه ساختارها پنج عضوی می‌باشد و به جز ساختار Etoricoxib، تنوع در حلقه پنج عضوی می‌باشد.

Tricyclics: 5-membered cores



حلقه میانی می‌تواند تiazول، تیوفن، ایزوکسازول و

فوران غیر آروماتیک باشد، در نتیجه الزامی ندارد

که حتما ساختارها دارای ساختار آروماتیک باشند، و

تنوع ساختاری بسیار زیادی وجود دارد و دست

محققین برای سنتز بسیار باز است. آنچه که میان این

ساختارها مشترک است آن است که در موقعیت پارای

حداقل یکی از حلقه ها استخلاف داریم و معمولا این

استخلاف، سولفونیل (سولفونامید یا متیل سولفونیل)

می‌باشد. این ترکیبات نسل اول Coxib ها می‌باشند

و الزامی برای پنج عضوی بودن حلقه ها وجود ندارد.

در Etoricoxib حلقه پیریدینی که ۶ عضوی

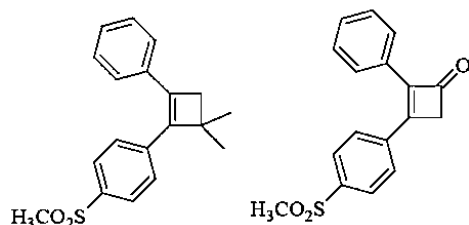
می‌باشد، وجود دارد که هم چنان اثر مهار COX-2 را

دارد.

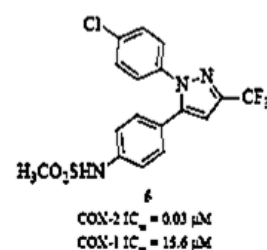
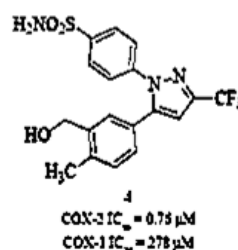
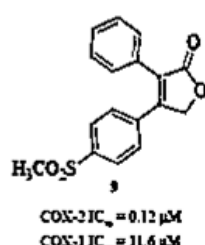
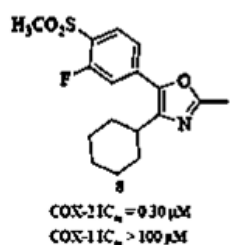
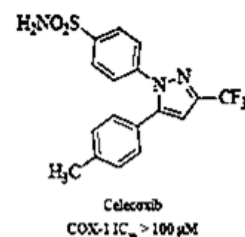
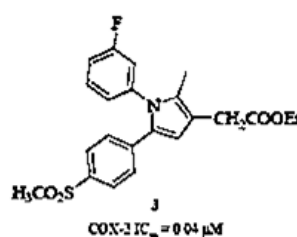
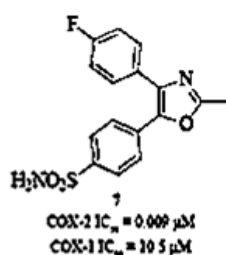
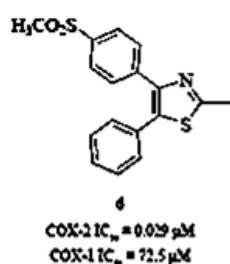
Tricyclics: 4- membered cores

Tricyclics: 4-membered cores

الزامی وجود ندارد که حلقه پنج یا شش عضوی باشد، همین اثرات بعضاً از حلقه چهار عضوی نیز دیده شده است و تنها ایراد این ترکیبات سنتز سخت آن ها می باشد.



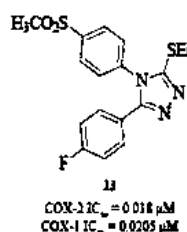
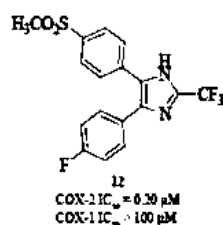
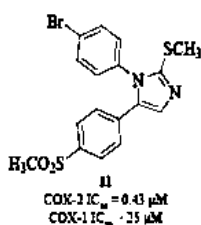
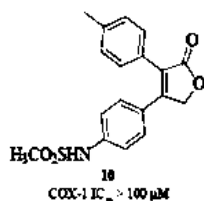
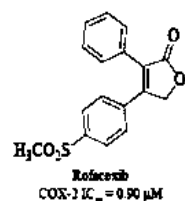
مثال های بیشتری از این دسته مشاهده می کنید که در همه آن ها این الگوی ساختاری رعایت شده است و روی موقعیت پارای حداقل یکی از حلقه ها گروه سولفونیلی قرار گرفته است و حلقه میانی نیز پنج یا شش عضوی است.



در این اسلاید نیز ترکیبات دیگری از این دسته مشاهده می کنید که بعضاً از مقالات استخراج شده تا تنوع ساختارها را ملاحظه کنید و تأثیرگذاری بر روی COX-2 و COX-1 مشاهده شده است.

اعداد زیر هر ترکیب بیانگر IC₅₀ می باشد (IC₅₀: با کمترین غلظت ۵۰ درصد آنزیم را مهار کند). بنابراین هر چه IC₅₀ در خصوص یک آنزیم عدد پایین تری باشد، بهتر و potent تر بر روی آنزیم اثر می کند.

برای مثال ترکیب ۱۱ بر روی COX-2 با ۰.۴۳ میکرومولار غلظت، ۵۰ درصد آنزیم را مهار می کند؛ اما بر روی COX-1 بیش از ۲۵ میکرومولار غلظت می تواند ۵۰ درصد COX-1 را مهار کند و در نتیجه با کمتر از ۱ میکرومولار COX-2 را مهار می کند و با بیش از ۲۵ میکرومولار می تواند COX-1 را مهار کند و به صورت خیلی انتخابی بر روی COX-2 اثر می کند و غلظتی که به کار می بریم خیلی پایین تر از آن غلظتی است که بتواند COX-1 را مهار کند.



بنابراین در زمان تهیه فرمولاسیون از دارو، کافی است غلظت ۱ میکرومولار را تعبیه کنند؛ چون می‌تواند به صورت کامل COX-2 را مهار کند زیرا غلظت کمتر از نیم میکرومولار COX-2 IC_{50} آن می‌باشد، اما با غلظت ۱ میکرومولار نمی‌تواند COX-1 را مهار کند و غلظت ۲۵ میکرومولار تازه شروع مهار COX-1 می‌باشد (البته غلظت ۲۵ میکرومولار به علت مرزی بودن غلظت ممکن است آنزیم را مهار کند یا نکند زیرا بیان غلظت بالای ۲۵ یعنی تا خود غلظت ۲۵ نیز این توان را ندارد).

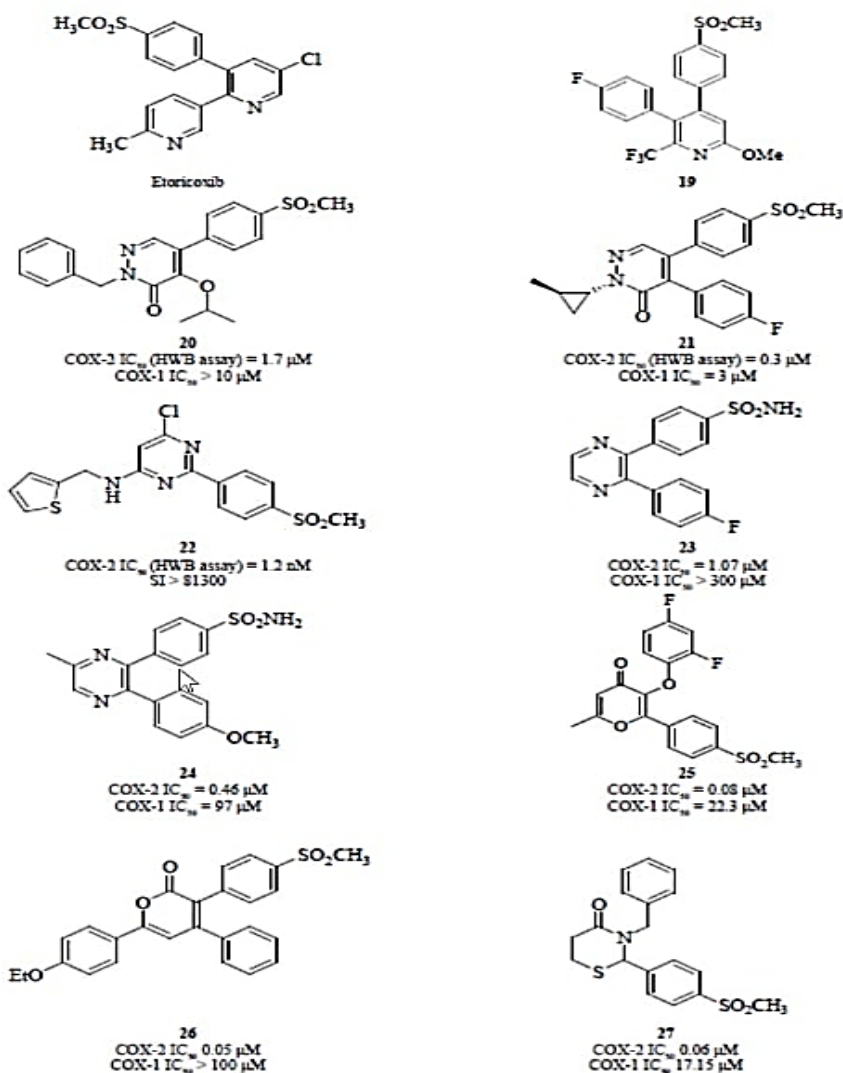
Tricyclics: 6 membered cores

نمونه ای از ساختارهای سه حلقه ای را ملاحظه می‌کنید که حلقه میانی آن‌ها حلقه شش ضلعی بوده اما در بعضی از این ساختارها می‌بینید که: ۱- دو حلقه اروماتیک به صورت ارتو قرار گرفته‌اند (ترکیب ۱۹ و ۲۱)

۲- در بعضی ساختارها، حلقه اروماتیک ثانویه به وسیله لینکر به حلقه میانی متصل شده است (ترکیب ۲۵ و ۳-در بعضی از ساختارها حلقه‌های هتروسیکل به صورت ارتو قرار نگرفته‌اند (ترکیب ۲۰ و ۲۲).

در شکل دو مثال وجود دارد که دو حلقه به صورت متا (ترکیب ۲۲) قرار گرفته‌اند و در شکل دیگر به صورت پارا (شکل ۲۰) قرار گرفته‌اند. بنابراین الزاماً نباید دو حلقه آریلی که به حلقه میانی متصل هستند در موقعیت ارتو باشند، می‌توانیم بگوییم اگر در وضعیت ارتو باشند، قطعاً اثر مهار COX-2 را دارند اما موارد دیگری نیز گزارش شده است که در وضعیت ارتو نبودند اما مهار COX-2 را انجام داده‌اند.

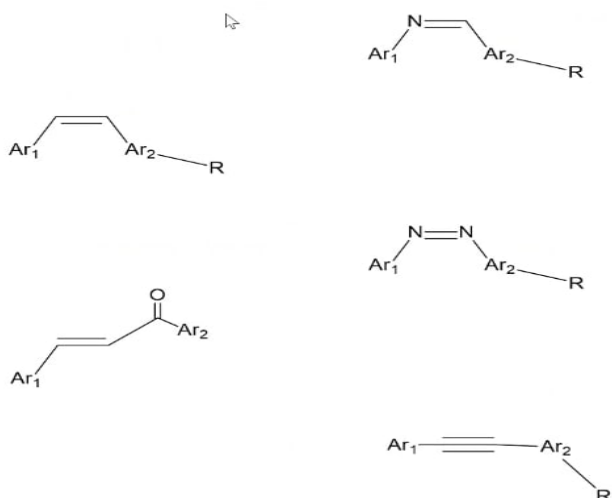
Tricyclics: 6- membered cores



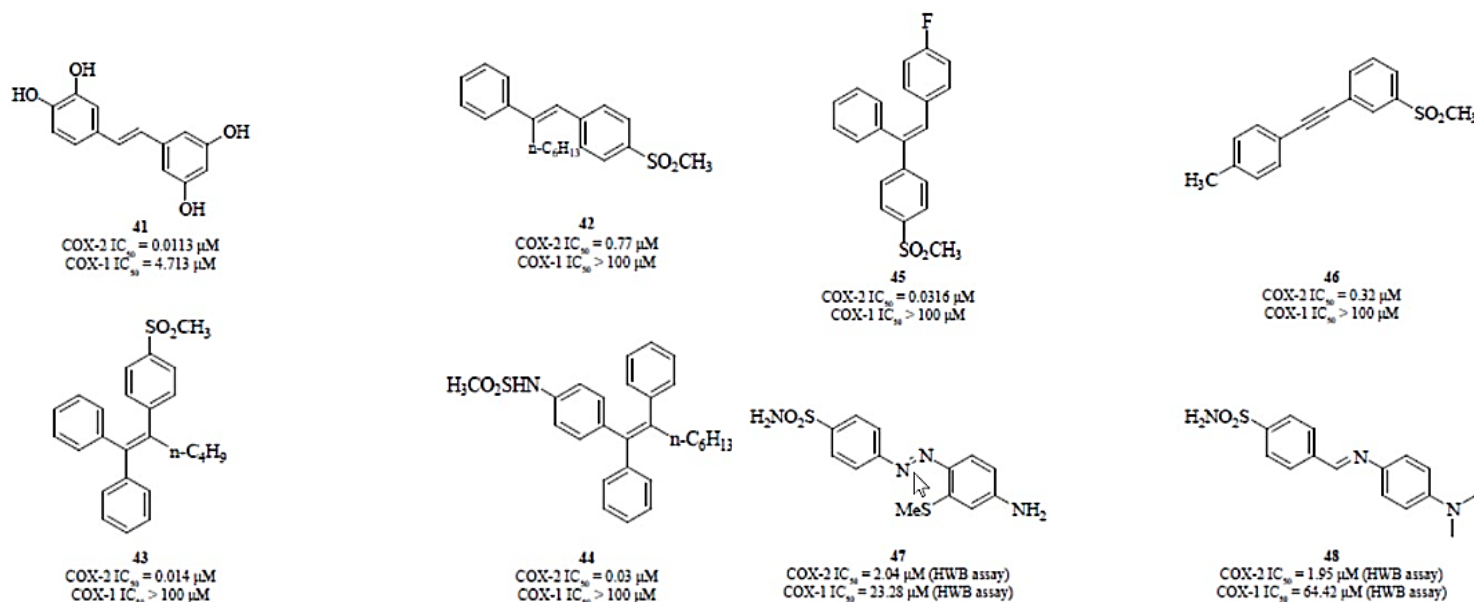
Non-tricyclics

Non-Tricyclics

دسته بعدی ترکیباتی هستند که غیر حلقوی می باشند و حلقه سوم ندارند. در این ترکیبات پیوند دوگانه (استایرن) وجود دارد؛ اما الزاما این پیوند دوگانه در قالب حلقه قرار نگرفته است و به صورت غیر حلقوی است (یک پیوند دوگانه وجود دارد و در دو طرف آن استخلاف قرار گرفته است). این پیوند دوگانه میتواند بین دو کربن یا دو نیتروژن (پیوند دی آزو) یا یک کربن و یک نیتروژن (پیوند ایمینی) یا پیوند سه گانه (استیلنی) باشد.



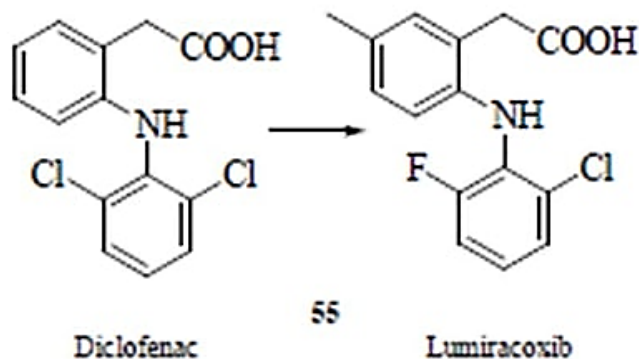
مثال های این دسته را مشاهده میکنید که دارای پیوند دوگانه ساده (ترکیب ۴۱ و ۴۲ و ۴۳ و ۴۴ و ۴۵)، سه گانه (ترکیب ۴۶)، ایمینی (ترکیب ۴۸)، دی آزوئی (ترکیب ۴۷) می باشد و این ترکیبات اثر مهاری بر روی COX-2 را به صورت selective از خود نشان داده اند. گروهی که در اغلب ساختار ها مشاهده می شود، گروه سولفونیلی می باشد؛ اما در بعضی از ساختار ها گروه سولفونیلی وجود ندارد.



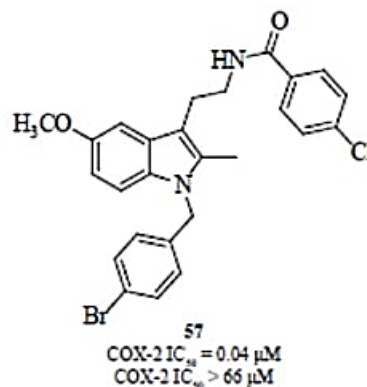
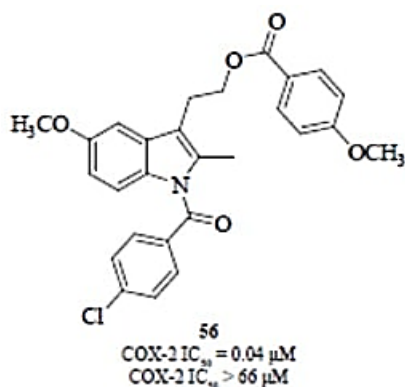
Modified NSAIDs

محققان تلاش کردند NSAID ها را modify کنند. NSAID بر روی COX-1 و COX-2 می نشیند با تغییر در ساختار ممکن است potency کاهش یابد اما ترکیب selective می شود و اگر ساختار selective شود ارزش دارد. یکی از مثال ها، دیکلوفناک است که همان طور که در ساختار مشخص است، هیچ استخلافی بر روی حلقه اروماتیک مرکزی دیکلوفناک وجود ندارد و با قرار دادن یک متیل در موقعیت پارا نسبت به آمین یا موقعیت ۵ (در صورتی که بخواهیم موقعیت اصلی را بگوییم با توجه به اینکه گروه استیک اسید گروه پایه می باشد متیل در موقعیت ۵ قرار می گیرد) ترکیبی تحت عنوان Lumiracoxib ایجاد شده است، که این ترکیب ۵۰۰ بار نسبت به دیکلوفناک selective تر می باشد، همان طور که گفته شد نمی توانیم استخلاف بر روی حلقه قرار دهیم، طبیعتاً با

قرارگیری استخلاف potency ترکیب افزایش پیدا کرده است؛ اما potency فقط یک از شاخص های است نه مهمترین شاخص، بنابراین زمانی که بحث selectivity مطرح می شود، اولویت با یافتن ساختاری است که به صورت selective عمل کند و عارضه جانبی کمتری داشته باشد و اشکالی ندارد که potency کمتر باشد و دوز بیشتر از دارو استفاده میشود برای مثال قرصی داریم که در آن 0.5mg دارو وجود دارد، در عین حال قرصی به مریض تجویز می کنید که 500 mg دارو در آن وجود دارد و 1000 برابر دوز میتواند تغییر کند، بنابراین درست است که اگر دارو potent تر باشد بهتر است؛ اما الزاما این فاکتور تنها فاکتور موثر نیست و selectivity قطعاً می تواند در بسیاری از موارد مهم تر از potency خود را نشان دهد.



- ساختار دیگری که برای modify کردن به کار گرفتن ساختار ایندومتاسین می باشد. به نظر می رسد ایندومتاسین الگوی خوبی برای این تغییرات باشد واقعیت آن است که رابطه ساختمان-اثر واضحی نیز وجود ندارد. در ایندومتاسین ساختار ایندول استیک اسید CH_2COOH وجود دارد و به یکی از کربن ها گروه کربونیل و OH (گروه کربوکسیلیک اسیدی) وصل است.
- با علم بر اینکه COX-2 یک پاکت سومی نیز دارد یک گروه حجیم به ساختار اضافه کردند به امید آنکه این گروه حجیم بر روی پاکت اضافه آنزیم COX-2 بنشیند. و از طرف دیگر برای اینکه اطمینان حاصل کنند که حاصل هیدرولیز این ساختار نمی تواند ایندومتاسین را ایجاد کند که بتواند بر روی COX-1 بنشیند، گروه کربوکسیلیک اسید را نیز به صورت معکوس در آورده اند؛ یعنی به جای اینکه کربونیل به کربن شماره ۲ ایندومتاسین متصل باشد و اکسیژن الکی با گروه اروماتیک ارتباط برقرار کند، اکسیژن الکی با کربن شماره ۲ پیوند برقرار کرده است و گروه کربونیل را بر روی استخلاف ثانویه قرار داده اند. بنابراین از استر معکوس استفاده شده تا اگر احیاناً در محیط بیولوژیکی هیدرولیز این استر اتفاق افتاد، حاصل آن ایندومتاسین نباشد که بخواد بر روی COX-1 اثر کند.
- برای آنکه ضریب اطمینان را افزایش دهند، گروه استری را به گروه آمیدی تبدیل کرده اند که در اثر هیدرولیز آمین داشته باشیم و بر روی COX-1 هیچ اثری نداشته باشد و به این ترتیب توانسته اند ترکیب جدید را سنتز کنند.



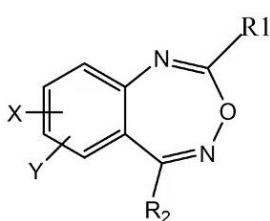
جلسه: ۱۰- بنزودیازپین ها	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۱۹
استاد: دکتر اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: پارسا چهرگانی - لیلا قمی - فاطمه خدابخشی - فاطمه عباسی	ویراستار: الناز ودادی - محمدمهدی قاضی مرادی



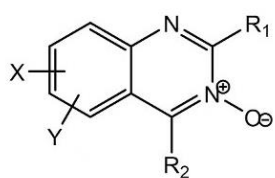
• تاریخچه‌ی کشف بنزودیازپین‌ها (Benzodiazepines):

اولین دارو یا Lead compound از خانواده‌ی بنزودیازپین‌ها، لیبریوم (Librium) یا کلردیازپوکساید (Chlordiazepoxide) است. این داروها در درمان CNS استفاده می‌شوند، safe هستند و با کمترین عارضه جانبی اثرات درمانی متعددی دارند و بعد از گذشت ۷۰ سال از کشف آن‌ها هنوز هم جزو داروهای پر مصرف در سطح دنیا هستند.

دکتر Leo Sternbach در پایان نامه‌ی خود ادعا کرد ساختارهایی به نام Benzheptoxidiazine سنتز کرده که یک ساختار فیوز



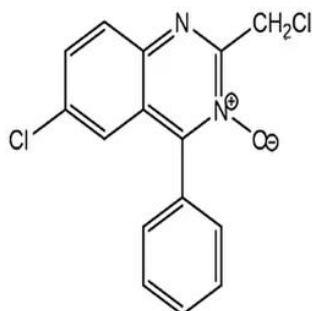
Benzheptoxidiazine



Quinazoline-3-oxide

شده‌ی ۶ و ۷ حلقه‌ای بودند. بعداً در آزمایشگاه‌های کمپانی Hoffmann-La Roche شروع به کار کرد و در این زمان روش‌های آنالیز دستگاهی پیشرفت کرد و دستگاه NMR آمد. با طیف‌گیری مجدد نمونه‌ای که در پایان نامه‌ی خود سنتز کرده بود، متوجه شد که ساختار در اصل فیوز ۶ و ۷ نیست بلکه فیوز ۶ و ۶ است و در واقع ساختارهایی که سنتز کرده بود، Quinazoline-3-oxide بودند.

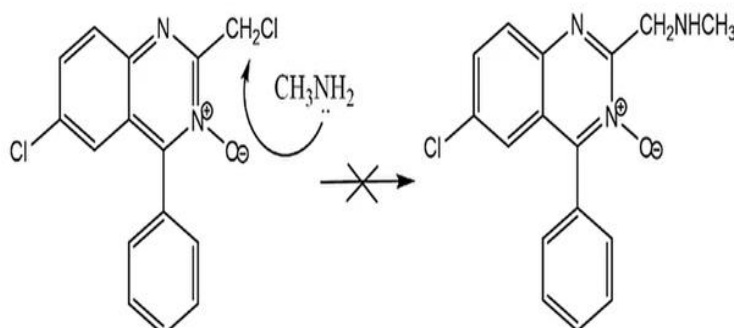
سپس در همان سال ترکیباتی را که سنتز کرده بودند، برای تست *in vivo pharmacologic* ترکیبات ضد اضطراب فرستادند تا بررسی کنند اثر ضد اضطراب از این ترکیبات می‌بیند یا خیر. هیچ کدام از ترکیبات این اثر را نشان ندادند در نتیجه کار به نتیجه نرسید.



کار بعدی مشتق سازی از این ترکیبات بود. ساختاری که در تصویر رو به رو مشاهده می‌کنید یکی از ترکیباتی است که در پایان نامه‌ی آقای Bach سنتز شده بود و دارای یک استخلاف Cl و یک استخلاف CH₂Cl است.

یکی از کارهایی که برای مشتق سازی و افزایش تعداد ساختارها کرد، استفاده از متیل آمین (CH₃NH₂) بود. با توجه به وجود کلر به عنوان یک ترک شونده روی زنجیره‌ی جانبی، انتظار داشت آمین به کربن حمله کند و کلر را بیرون بیاورد. محصول این سنتز برای تست‌ها نتیجه‌ای نداشت. بعد از یک سال طی پاکسازی آزمایشگاه محصول این سنتز را هم در کنار ترکیبات دیگر برای تست‌های

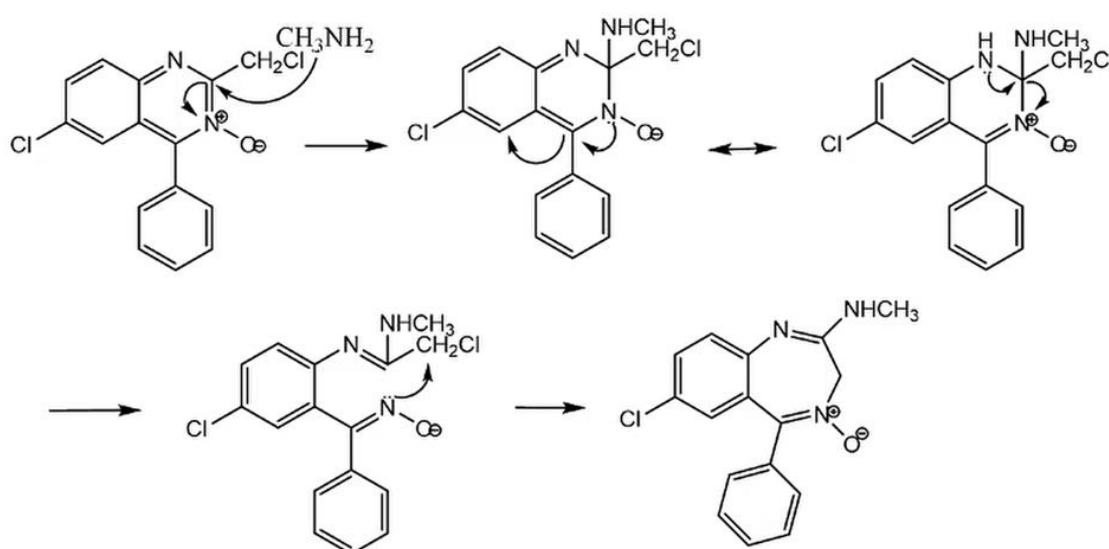
screening فرستادند. جالب بود که از بین ترکیبات ارسال شده، همان ترکیب سنتز شده، اثر ضد اضطراب چشم‌گیری از خود نشان داد.



اما آنالیز دستگاهی نشان داد که ساختار به جای اینکه کینازولین اکساید باشد، بنزودیازپین است. مکانیسم تبدیل ساختار کینازولین به بنزودیازپین را می‌بینیم ولی بخشی از درس نیست و جهت فهم مطلب ارائه شده.

دلیل تبدیل ساختار به بنزودیازپین، N اکساید (N مثبت متصل به O منفی) و قدرت الکترون کشندگی O منفی است که وجود دارد و N مثبتی که حاصل شده است. همانطور که از قبل گفتیم، شیمی علمی تجربی است و بالای ۹۰ درصد واکنش‌ها را می‌توانیم به حمله‌ی جزئی بار منفی به جزئی بار مثبت خلاصه کنیم. متیل آمین به عنوان reagent است، انتظار داریم جفت الکترون نیتروژن در متیل آمین به عنوان جزئی بار منفی عمل کند و جزئی بار مثبت ما متیلنی باشد که کلر به آن وصل است.

اما دیدند در عمل اتفاق دیگری افتاده؛ به علت مثبت بودن N در N اکساید، نیتروژن جفت الکترون متصل به خود را بیشتر به خود می‌کشد. پس کربن بین دو نیتروژن به شدت دارای بار مثبت شده (چون پیوند دو گانه ای که در آن شرکت دارد بیشتر به سمت نیتروژن N اکساید رفته). پس رقیبی برای CH₂ ای که به کلر متصل است داریم.



librium

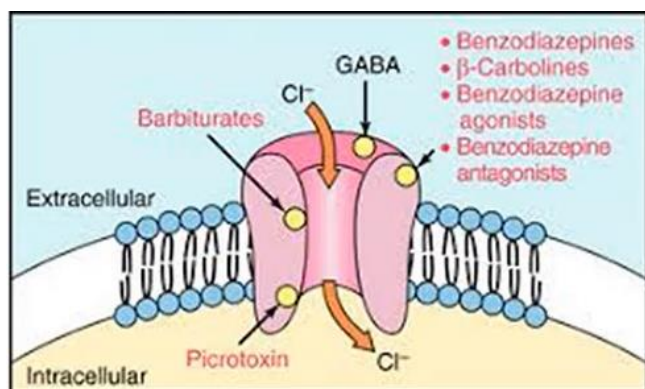
توجه کنید که در ترکیب اول، فلش باید از اتم N در متیل آمین شروع شود. پس با حمله‌ی نیتروژن متیل آمین با جفت الکترون خود به کربن بین دو نیتروژن در ترکیب ما، ترکیب دوم را داریم که می‌بینیم پیوند دوگانه باز شده و N در اینجا از بار مثبت خود راحت شده است. در این حالت رزونانس شکسته و دیگر ترکیب اروماتیک نیست، پس وضعیت دوم، وضعیت پایداری نیست و ساختار ترجیح می‌دهد که دوباره به حالت اروماتیک برگردد.

شکل سوم رزونانس این ساختار است که N جفت الکترون خود را در رزونانس گذاشته است. پس می‌توان انتظار داشته باشیم که یک لحظه N پایین (داخل حلقه) جفت الکترون غیر پیوندی داشته باشد و لحظه‌ی دیگر با رزونانس N بالا (داخل حلقه) جفت الکترون غیر پیوندی داشته باشد.

در مرحله بعد (ترکیب چهارم) نیتروژن جفت الکترون خود را روی کربن برمی‌گرداند. این بار پیوند کوالانس بین کربن و نیتروژن، به علت بار مثبت نیتروژن باز شده و حلقه expand می‌شود. بعد از شکستن حلقه، نیتروژن با جفت الکترون غیر پیوندی خود به متیلن کلراید حمله می‌کند و کلر را بیرون می‌اندازد و expand حلقه اتفاق می‌افتد (ترکیب پنجم). باز هم تاکید می‌شود که همه‌ی این واکنش‌ها مدیون N اکساید است و حضور این گروه الزامی است.

واقعیت این است که این مسیر را کسی حدس نمی زد و با دیدن محصول سعی کردند توجیحی برای آن بیاورند و این مکانیسم پیش‌بینی شد. ترکیب حاصل (کلردیازپوکساید) اولین دارو از خانواده‌ی بنزودیازپین ها است. این ترکیب به عنوان **Lead compound** در نظر گرفته شد و مشتقات بسیار متنوعی از آن سنتز شد.

• گیرنده‌های بنزودیازپین (**Benzodiazepine receptors (BZR)**)



همانطور که در مبحث سیستم گاباژژیک گفتیم، گیرنده‌ی سیستم بنزودیازپینی در واقع با رسپتور گابا **coupled** است و عملکرد بنزودیازپین وابسته به عملکرد گابا است. لیگندهای بنزودیازپین وقتی به رسپتورشان متصل می شوند به خودی خود نقش خاصی را ایفا نمی کنند و به عنوان **modulator** برای گابا عمل می کنند؛ به طوری که لیگندهای بنزودیازپین تغییر جزئی در ساختار آلوستریک رسپتور گابا ایجاد می کنند و میزان تمایل گابا به رسپتور خود افزایش میابد. این

باعث می شود که گابا بهتر روی رسپتور خود بشیند و کانال‌های یون کلراید باز شوند و ورود کلر به داخل سلول تسهیل شود. پس بنزودیازپین‌ها خود به طور مستقیم باعث افزایش ورود یون کلراید به داخل سلول نمی‌شوند؛ به عبارتی دیگر اگر گابا را از محیط حذف کنیم و لیگاند بنزودیازپینی را در کنار رسپتور خود قرار دهیم، هیچ اتفاق فیزیولوژیکی‌ای نخواهد افتاد، آنچه بنزودیازپین‌ها انجام می‌دهند تسهیل کننده‌ی اتصال گابا به رسپتور آن هستند. به این ترتیب تسهیل شدن ورود یون کلراید به داخل سلول، هایپرپلاریزه شدن سلول، پیشگیری از بروز پتانسیل عمل‌های انفجاری و تعدیل در جهت منفی عملکرد **CNS** را خواهیم داشت.

• بررسی عملکردهای لیگندهای رسپتور بنزودیازپینی:

به طور کلی در دسته بندی لیگاندها دو نوع آگونیست و آنتاگونیست و در این بین لیگاندهای **partial agonist** وجود دارند که اثرات نسبی از خود نشان می دهند؛ یعنی روی بعضی ساب تایپ‌هایی اثر می کند و روی بعضی ساب تایپ‌ها اثر نمی کند، در نتیجه فقط برخی از اثرات آگونیستی را می‌بینیم.

در بنزودیازپین‌ها سه دسته لیگاند داریم:

آگونیست‌ها: اتصال لیگاند بنزودیازپینی به رسپتور خود، باعث می شود اثرات مثبت ناشی از اتصال به رسپتور اتفاق بیفتد. یعنی اینجا تاثیر مثبت در اتصال گابا به رسپتور را می‌بینیم.

آنتاگونیست: با اتصال به رسپتور باعث می شوند هیچ تاثیری روی رسپتور گابا اتفاق نیفتد؛ یعنی فعالیت نه کمتر و نه بیشتر می شود، در واقع آنتاگونیست‌های رسپتور بنزودیازپینی روی رسپتور می‌شینند و اجازه نمی‌دهند که آگونیست‌ها روی رسپتور قرار گیرند. حاصل این اتصال هیچ فعالیت فیزیولوژیکی نیست. کاربرد این لیگاندها می تواند تحقیقاتی و یا درمانی باشد و به عنوان پادزهر در **overdose** مصرف آگونیست‌های بنزودیازپینی می توانند به صورت رقابتی جای آگونیست بشینند و هیچ اثر فیزیولوژیکی از خود نشان ندهند تا علائم شدید آگونیست‌ها خفیف شود و به آرامی متابولیزه و دفع شوند.

آگونیست معکوس (inverse agonists): به طور معمول عکس عمل آگونیست‌ها را انجام می‌دهند. اگر آگونیست آرام بخش است این ترکیبات هیجان آوراند، اگر خواب آور باشد این ترکیبات منجر به بیداری می شوند.

به مثال‌های جدول زیر توجه کنید (Convulsant = تشنج‌زا، Anxiogenic = هیجان‌زا و اضطراب‌آور، Anxiolytic = ضد اضطراب و هیجان):

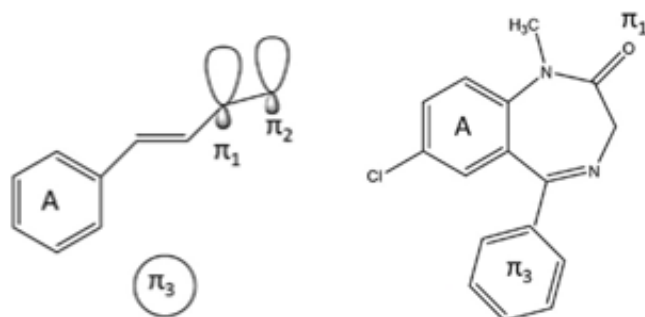
Full agonists	Antagonists	Full Inverse Agonists
Sedative	None	Stimulant
Muscle relaxant	None	Not determined
Anti convulsant	None	Convulsant
Anxiolytic	None	Anxiogenic

در نتیجه از **inverse agonist** ها انتظار اثر درمانی نداریم، البته ممکن است در آینده ساب تایپی از رسپتور بنزودیازپین مشاهده شود که اثر درمانی این لیگاندها را ممکن کند؛ مثلاً اگر رسپتور بتواند تاثیراتی در سیستم یادگیری و حافظه داشته باشد، با توجه به اثر تعدیل‌کننده‌ی منفی بنزودیازپین باعث تخریب حافظه می‌شود، که در این ساب تایپ خاص شاید **inverse agonist** بتواند موجب تقویت حافظه شود. در این حالت باید لیگاند ما خیلی اختصاصی روی رسپتور اثر بکند پس راه بسیار درازی برای رسیدن به اثر درمانی این لیگاندها داریم.

برای بنزودیازپین هم **partial agonist** داریم. می‌دانیم که این ترکیبات بخشی از اثرات آگونیست‌ها را از خود نشان می‌دهند و بخشی را نه. علت‌های مختلفی می‌تواند داشته باشد؛ مثلاً ترکیب اگر خیلی **potent** نباشد با **potency** محدود خود بر بعضی از ساب تایپ‌های (sub-types) رسپتور می‌تواند اثر بگذارد و روی بعضی خیر. در نتیجه ما بعضی از اثرات را می‌توانیم ببینیم. مثلاً یک **partial agonist** می‌تواند فقط اثر خواب‌آوری داشته باشد و اثر ضد اضطراب نداشته باشد یا برعکس. همینطور ممکن است در غلظت‌های مختلف ترکیبات روی رسپتورهای مختلف اثر کنند، روی غلظت پایین‌تر روی یک دسته از رسپتورها اثر کند و روی غلظت‌های بالاتر روی سایر رسپتورها هم اثر کند. پس **Partial agonist** ها ترکیبات مطلوبی هستند به خصوص اگر دسته‌ای از اثرات مد نظر ما که کاربرد درمانی دارد را تقویت و تحریک بکنند و سایر اثرات که می‌تواند عوارض جانبی دارو باشد را از خود نشان ندهند.

• رابطه ساختمان – اثر (SAR) در بنزودیازپین:

Minimum requirements for in vitro binding to BZR



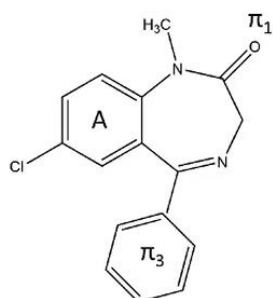
در ساختار بنزودیازپین‌ها حلقه‌های شش و هفت ضلعی به هم فیوز شده‌اند و یک سری استخلاف وجود دارند؛ حداقل‌هایی از ساختار برای بروز اثر و اتصال به رسپتور در لیگاندهای بنزودیازپینی نیاز

هستند که اگر در مولکول وجود داشته باشند مطمئن می‌شویم ترکیب اثر بنزودیازپینی دارد:

(۱) اولین فاکتور مهم، حلقه مسطح A است؛ حلقه آروماتیک (معمولاً بنزن) که با پیوندهای پای به رسپتور متصل می‌شود.

۲) حلقه‌ی A در رزونانس با گروهی است که جفت الکترون غیر پیوندی و قابلیت اتصال و ایجاد پیوند هیدروژنی به عنوان proton acceptor را داشته باشد. پس در موقعیت π_1 اتم های N یا O می‌تواند وجود داشته باشد (F به علت محدودیت در پیوند و تک ظرفیت بودن، نمی‌تواند در این موقعیت قرار گیرد).

۳) علاوه بر π_1 ، π_3 هم وجود دارد؛ هرچند که برای بروز اثر لازم نیست، ولی اگر وجود داشته باشد تمایل به گیرنده را افزایش می‌دهد. π_3 معمولا یک حلقه‌ی آروماتیک است؛ اما نکته مهم این است که نباید با حلقه‌ی A در یک صفحه باشد.



* همانطور که در تصویر روبه رو مشخص است، حلقه‌ی A و π_1 و π_3 برای بروز اثر آگونیستی کافی هستند. (حلقه A و π_1 به تنهایی هم کافی هستند اما با وجود π_3 اتصال بهتر می‌شود)

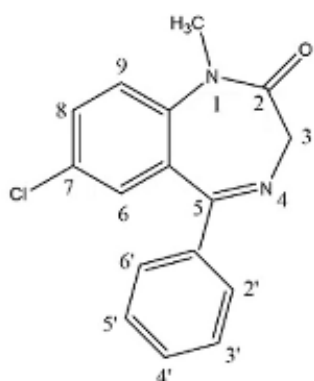
۴) علاوه بر حلقه‌ی A و π_1 ، گروه π_2 نیز برای بروز اثر آنتاگونیستی لازم است. π_2 اتم یا گروهی از اتم ها است که جفت الکترون غیر پیوندی و قابلیت برقراری پیوند هیدروژنی به عنوان proton acceptor دارد. نکته مهم درباره‌ی این گروه این است که باید با π_1 هم راستا و هر دو در یک سمت باشند؛ زیرا پیوند هیدروژنی از یک سمت برقرار می‌شود.

۵) فاصله مرکز A تا π_1 باید ۴.۵ - ۵ آنگستروم ، فاصله مرکز A تا π_2 حدود ۷ آنگستروم و فاصله π_1 و π_2 ، ۱.۵ - ۳ آنگستروم است (فاصله π_1 و π_2 خیلی ثابت نیست).

• SAR در آگونیستهای خانواده بنزودیازپین:

چرا به ساختار بنزودیازپین می‌گوییم؟ به این علت که دو حلقه فیوز از خانواده هتروسیکل (یکی شش عضوی و یکی هفت عضوی) داریم. در نامگذاری حلقه‌ی هفت ضلعی که تعداد اتم بیشتری دارد، به عنوان پایه در نظر گرفته می‌شود، به طور کلی در نامگذاری استخلاف با لفظ O در ابتدا می‌آید:

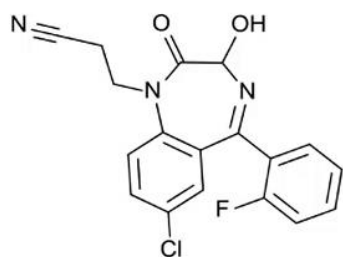
[۱،۴] بنزودی آزا پین = بنزودیازپین = بنزودیازپین



در ساختارهای فیوز، شماره‌گذاری از کنار پل (محل فیوز شدن) شروع می‌شود و از حلقه‌ی بزرگ‌تر شروع می‌کنیم؛ بین نیتروژن شماره ۱ یا کربن شماره ۵ اتمی را به عنوان ۱ در نظر می‌گیریم که هترواتم‌ها شماره کمتری بگیرند، پس عدد ۱ را به N می‌دهیم، سپس در جهت حلقه‌ی بزرگ‌تر ادامه می‌دهیم تا دو حلقه‌ی فیوز کامل شماره‌گذاری شود.

برای شماره‌گذاری حلقه‌ی استخلاف π_3 که در موقعیت ۵ قرار گرفته است از اعداد ۱'، ۲'، ... استفاده می‌کنیم (اولویت با محل اتصال به حلقه مادر است).

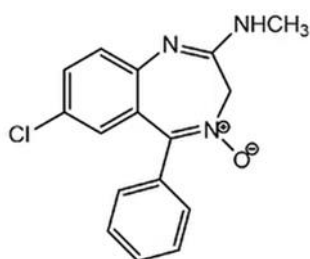
موقعیت ۱: در این موقعیت یک N داریم، اما بودن N برای بروز اثر ضروری نیست؛ یعنی به جای بنزودیازپین می‌توانیم بنزآزپین داشته باشیم، دلیل اینکه در تمام بنزودیازپین‌ها این N دیده می‌شود این است که به سنتز راحت‌تر کمک می‌کند و گرنه نبود آن تاثیری در قدرت و اثر ترکیب ندارد.



Cinolazepam

قرار گرفتن یک متیل روی N در موقعیت ۱، قدرت ترکیب را افزایش می‌دهد. اگر استخلاف‌های خطی کوتاه در این موقعیت قرار گیرند اثر مثبت ایجاد می‌شود ولی اگر از استخلاف‌های حجیم مثل ترشیوبوتیل استفاده کنیم قدرت ترکیب کم می‌شود؛ مثلاً Cinolazepam (سینولازپام) دارای استخلاف متناسبی است که تاثیری بر اثر و قدرت دارو نگذاشته است.

موقعیت ۲: چون محل استقرار π_1 می‌باشد این موقعیت بسیار مهم است. اکسیژن کربونیل در موقعیت ۲ به عنوان π_1 در فاصله‌ی اپتیم نسبت به حلقه‌ی A قرار گرفته است. می‌توان در این موقعیت به جای اکسیژن، گوگرد قرار داد (tiocarbonyl) و همچنان اثر باقی می‌ماند ولی اکسیژن، هم مطلوب‌تر است و هم سنتز آن راحت‌تر است؛ زیرا ابتدا کربونیل قرار می‌گیرد و سپس آن را به S تبدیل می‌کنند.



librium

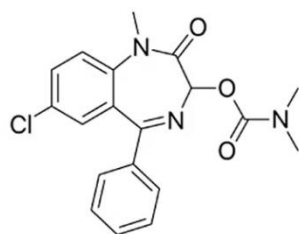
در لیبریوم به جای اکسیژن در موقعیت ۲، $NHCH_3$ وجود دارد، در نتیجه الزامی وجود ندارد که حتماً اکسیژن قرار بگیرد، اما قرار گرفتن آمین در این موقعیت ترکیباتی با اثر درمانی ضعیف‌تر ایجاد می‌کند (کلردیازو اپوکساید بین تمام داروهای خانواده بنزودیازپین جزو ضعیف‌ترین‌ها محسوب می‌شود).

موقعیت ۳: مطالعات نشان داده‌اند وقتی بنزودیازپین‌ها وارد بدن می‌شوند، بدن آنها را متابولیزه کرده و در موقعیت ۳ گروه OH می‌نشانند، قرار گرفتن هیدروکسیل در موقعیت ۳ به عنوان متابولیت ترکیب را بی‌اثر نمی‌کند، بلکه ترکیب به متابولیت فعال تبدیل می‌شود.

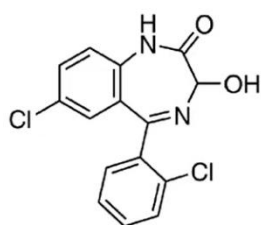
متابولیت‌ها دو دسته هستند: یک دسته متابولیت‌های غیرفعال که حاصل تغییراتی روی دارو هستند که بدن دارو را بی‌اثر می‌کند و دسته دیگر متابولیت‌هایی هستند که هنگامی به وجود می‌آیند که بدن دارو را به نحوی تغییر می‌دهد که اثر حفظ یا تقویت و یا ضعیف می‌شود.

بنابراین اگر خودمان در این موقعیت هیدروکسیل بگذاریم، ترکیبی به دست می‌آوریم که در مسیر متابولیسم به وجود می‌آید و نیمه عمر کوتاه‌تری دارد. پس در بنزودیازپین‌های طولانی اثر که تمام روز حالت خمودگی و خمار می‌کنند، می‌توان در این موقعیت هیدروکسی قرار داد تا به عنوان خواب آور در شب استفاده شود.

گذاشتن OH در موقعیت ۳ منجر به ارتقای کینتیک دارو می‌شود.



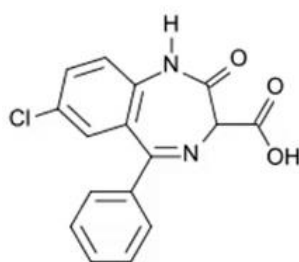
Camazepam



Lorazepam

بنزودیازپین‌ها حلالیت در آب، پلاریته، خواص فیزیکوشیمیایی و جذب خوبی ندارند؛ بنابراین می‌توان با قراردادن OH در موقعیت ۳ به صورت استریفیه یا کارباماتی شرایط را بهتر کرد. ساختار کاربامات در داروی (کامازپام) camazepam پلاریته را افزایش می‌دهد ولی موقت است و در داخل بدن تجزیه می‌شود و OH ایجاد می‌شود.

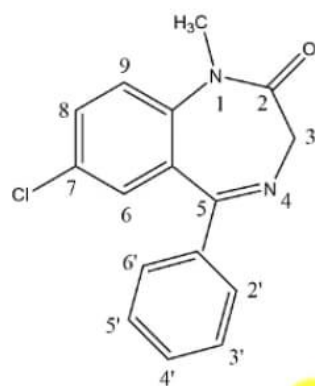
در موقعیت شماره ۳ علاوه بر OH می‌توان از کربوکسیلیک اسید هم استفاده کرد، قرارگرفتن این استخلاف موجب می‌شود حلالیت در آب به شدت افزایش یابد. می‌توان ترکیب را به صورت نمک پتاسیم در آورد (یون) و حلالیت در آب را باز هم افزایش داد. این تغییرات در فارماسیوتیکس، در مباحث خواص فیزیکوشیمیایی و ایجاد اشکال دارویی بسیار مهم هستند.



Clorazepate

گروه کربوکسیلیک اسید در بدن (in vivo) دکربوکسیله و حذف می‌شود و به ساختار پایه می‌رسیم. مثال دسته‌ای دارای کربوکسیلیک اسید داروی clorazepate است (پسوند ate به علت این است که دارو هنگام استفاده به صورت نمک استفاده می‌شود، نه کربوکسیلیک اسید)

موقعیت ۳ تاثیر بسزایی در کینتیک دارو دارد و می‌توان حلالیت در آب، نیمه عمر و... را با تغییرات در این موقعیت بهبود داد.



Cloxazolam

موقعیت ۴: در این موقعیت N داریم در ساختار کلرودیازپام که نیتروژن به صورت NO بود؛ بنابراین N، که پیوند ایمنی دارد، می‌تواند به صورت NO هم باشد.

می‌توان پیوندهای دوگانه میان اتم‌های ۴ و ۵ را حذف کرد، بعد ها در این گروه مجددا پیوند دوگانه ایجاد می‌شود.

در بین این دارو ها داروهایی دیده می‌شود که یک حلقه هتروسیکل دیگر در آن به صورت فیوز در موقعیت ۴ و ۵ قرار گرفته که این ترکیب در بدن از حلقه فیوز خود جدا شده و مجددا پیوند ایمنی در آن ایجاد می‌شود، مثال این دسته داروی Cloxazolam است که یک حلقه فیوز در موقعیت ۴ و ۵ آن قرار دارد که در بدن این حلقه حذف می‌شود و در این جا مجددا پیوند ایمنی ایجاد می‌شود بنابراین وضعیت مطلوب برای این ساختار وجود پیوند ایمنی (پیوند دوگانه میان کربن و نیتروژن) در موقعیت ۴ و ۵ است و همان طور که از ضروریات رابطه ساختمان و اثر به یاد دارید این قسمت برای بروز اثر ضروری نیست و ممکن است افینیتی ترکیب را افزایش دهد.

حلقه A

در حلقه A اتم‌های ۶ و ۷ و ۸ و ۹ از ساختار پایه بنزودیازپینی متعلق به حلقه A یا حلقه بنزن می‌باشد. در موقعیت ۶ و ۸ و ۹ بهتر است هیچ استخلافی وجود نداشته باشد و قرارگیری استخلاف در این موقعیت‌ها موجب کاهش اثر می‌شود و تنها موقعیت ۷ برای قرار گیری استخلاف مناسب می‌باشد و عمدتا استخلاف‌هایی که در این موقعیت قرار می‌گیرد استخلاف‌های الکترون کشنده مانند

Cl و CF₃ و نیترو می‌باشد و کمتر استخلاف های الکترون دهنده در این موقعیت قرار می‌گیرد و استخلاف الکترون دهنده معمولاً موجب کاهش اثر می‌شود مخصوصاً اگر حلقه بنزن در ناحیه A قرار گرفته باشد.

حلقه بنزن یا حلقه مسطح A با اتصال پای _ پای به آمینو اسیدهای active side باند میشود و باعث میشود لیگاند به رسپتور خود به نحو احسن متصل شود، در واقع جز مهمترین گروه های عاملی در خانواده بنزودیازپین ها است و حتما باید وجود داشته باشد.



آیا میتوان جا به جایی حلقه بنزن با سایر حلقه ها را داشته باشیم؟ بله بعضاً داروهایی ساخته شده اند که به جای حلقه بنزن از سایر هتروسیکل ها استفاده شده است، عمده هتروسیکلی که در این موقعیت استفاده شده است حلقه تیوفن است، همان طور که از مبحث بیوایزواستر به خاطر دارید، بهترین بیوایزواستر حلقه بنزن حلقه تیوفن است علیرغم اینکه حلقه بنزن ۶ عضوی و حلقه تیوفن ۵ عضوی است و علت آن شعاع بزرگ اتم گوگرد است، که معادل ۱.۵ کربن فضا اشغال می‌کند و از لحاظ فضایی به حلقه بنزن نزدیک است و خیلی الکترون‌گاتیو نیست که از لحاظ

الکترون‌گاتیوی و میزان پراکندگی الکترون های رزونانسی تاثیر چندانی روی ساختار نمی‌گذارد و ساختار را حدالمقدور نزدیک بنزن نگه می‌دارد.

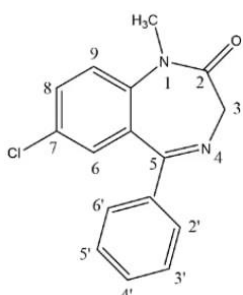
شاید در ابتدا به نظر برسد که بیوایزواستر مناسب برای حلقه بنزن همان پیریدین است و به جای کربن بنزن یک نیتروژن قرار بگیرد اما همان طور که در مبحث هتروسیکل ها (شیمی آلی ۲) اشاره شد پیریدین از لحاظ خصوصیات الکترونی مشابه نیتروایمیدازول است همان قدر که یک گروه الکترون کشنده نیترو میتواند بر روی حلقه بنزن تاثیر بگذارد و ابر الکترونی رزونانسی آروماتیسیته را به طرف خود بکشد و جایگاه های مختلف ارتو پارا و متا را تحت تاثیر قرار دهد، پیریدین نیز به همان اندازه میتواند تاثیر گذار باشد و بنابراین منطقی نیست که بگوییم بهترین بیوایزواستر حلقه بنزن پیریدین است، چون خواص الکترونی کاملاً متفاوتی از حلقه بنزن دارد و بر خلاف شکل ظاهری تیوفن بهترین بیوایزواستر حلقه بنزن است.

در صورت قرار گیری اکسیژن به جای گوگرد در حلقه تیوفن و ایجاد حلقه فوران آیا فوران بیوایزواستر مناسبی برای حلقه بنزن می‌باشد؟؟ خیر زیرا اکسیژن مربوط به ردیف دوم جدول تناوبی می‌باشد و فوق العاده کوچک است بنابراین در وهله اول از نظر ابعادی کاملاً یک پنج ضلعی می‌باشد و از لحاظ ابعاد و فضایی نمی‌تواند از بنزن تقلید کند و همچنین اکسیژن الکترون‌گاتیو است و آروماتیسیته ترکیب را به شدت تحت تاثیر قرار می‌دهد و در عین حال تاثیرات الکترونی بر روی ابر الکترونی ساختار آروماتیک نیز میتواند ایفا کند.

بنابراین تیوفن به علت موقعیت استراتژیک گوگرد و ابعاد مناسب آن و فقدان الکترون‌گاتیوی بیش از حد در گوگرد، ساختاری است که میتواند بهترین بیوایزواستر برای حلقه بنزن باشد، همان طور که در ساختار های بنزودیازپینی نیز تقریباً در داروها به غیر از حلقه بنزن تنها حلقه فیوز شده دیگری که میتواند در جایگاه حلقه A قرار بگیرد حلقه تیوفن است.

حلقه π۳

گروه کمکی می‌باشد که موجب بهبود افینیتی ترکیب برای اتصال به رسپتور بنزودیازپین میشود و وجود آن الزامی نیست اما وجود آن به اندازه ای بهتر از نبودن آن است که داروی اگونیزست بنزودیازپینی بدون حلقه π۳ مشاهده نمی‌شوند.

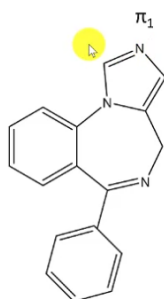
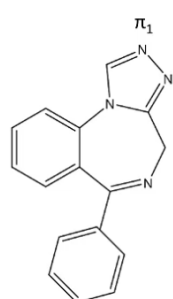


در این حلقه π_3 ، ۵ موقعیت برای قرار گیری استخلاف وجود دارد موقعیت ۲' و ۶' از همه موقعیت ها برای قرار گیری استخلاف بهتر هستند و به علت چرخش در پیوند میان کربن ۵ و ۱' موقعیت ۲' و ۶' مشابه یکدیگر هستند و این دو موقعیت به دو علت بهترین موقعیت برای قرار گیری استخلاف هستند.

- زمانی که استخلاف در این دو موقعیت قرار می گیرد موجب می شود کمی ممانعت فضایی ایجاد شود و در نهایت حلقه π_3 می چرخد و در صفحه حلقه A قرار نمی گیرد به همین دلیل زاویه دار شده و زاویه تضمین شده ای ایجاد می شود. در حداقل های ضروری برای بروز اثر بر روی رسپتور بنزودیازپین اشاره شد که حلقه مسطح A و π_3 باید در دو صفحه خارج از هم قرار بگیرند بنابراین زمانی که استخلاف در ناحیه ارتو قرار میگیرد (ناحیه ۲' و ۶') اتفاقی که می افتد آن است که به علت ممانعت فضایی π_3 در صفحه ای خارج از صفحه ی A قرار می گیرد.
- زمانی که استخلاف های مختلف را در این ناحیه قرار دادند مشاهده کردند که بهتر است استخلاف در ناحیه ارتو الکترون کشنده باشد که موجب بهبود اثر می شود. در بررسی موقعیت ۴' یا پارا متوجه شده اند که محدودیت فضایی جدی در رسپتور وجود دارد به نحوی که قرار گیری هر استخلافی در موقعیت ۴' موجب می شود ترکیب بی اثر شود و به هیچ وجه استخلاف در موقعیت ۴' قرار نمی گیرد، قرار گیری استخلاف در موقعیت ۳' و ۵' نیز معمولاً تاثیر مثبتی در بروز اثر ندارد بنابراین در حلقه π_3 انتظار داریم که در موقعیت ارتو، استخلاف الکترون کشنده قرار بگیرد که بهتر از استخلاف الکترون دهنده میتواند اثر کند.

تا به اینجا در مورد آگونیست های بنزودیازپینی کلاسیک بحث شد که نقش π_1 را گروه کربونیل به صورت معمول ایفا میکرد.

1,2 ring fused benzodiazepines

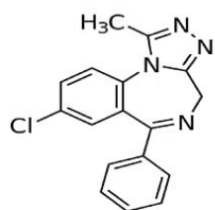


اما کلاس جدیدی از لیگندهای رسپتور بنزودیازپین نیز طراحی شدند که به آن های 1,2 ring fused benzodiazepines می گویند. اگر شماره گذاری انجام دهیم در موقعیت ۱ و ۲ یک حلقه دیگر را به صورت فیوز قرار داده اند. این حلقه میتواند تری آزول و یا ایمیدازول باشد و در این صورت نیتروژن حلقه تری آزول و یا نیتروژن حلقه ایمیدازول هستند که نقش π_1 را ایفا میکنند.

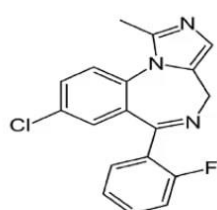
سوالی که در این ساختار پیش می آید آن است که مگر جفت الکترون های نیتروژن وارد رزونانس نمی شود ؟

خیر جفت الکترون نیتروژن وارد رزونانس نمی شود زیرا به آن باند π دوگانه متصل است. جفت الکترون نیتروژنی که سه ظرفیت آن با پیوند کوالان اشغال شده است وارد رزونانس می شود اما نیتروژن هایی که متصل به پیوند دوگانه هستند جفت الکترون های خود را عمود بر صفحه رزونانس قرار میدهند و هیچ دخالتی در رزونانس ندارند و به راحتی می توانند به عنوان π_1 نقش ایفا کنند (یک نیتروژن در ایمیدازول و دو نیتروژن در تری آزول که مجاور پیوند دوگانه هستند)، و فاصله مناسب میان مرکز حلقه A و π_1 حدود ۴ الی ۵.۵ انگستروم است در این ترکیب برقرار است و بقیه رابطه ساختمان اثر ساختار مشابه بنزودیازپین های کلاسیک خواهد بود.

این نسل جدید از بنزودیازپین ها اثر بهتری دارند و ترکیباتی که دارای حلقه تری آزول هستند نسبت به ساختار های دارای حلقه ایمیدازول پوتنت تر هستند.



Alprazolam

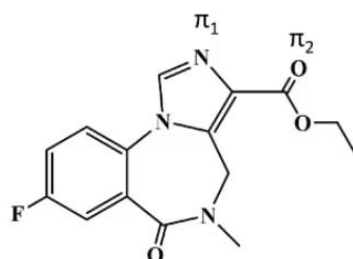
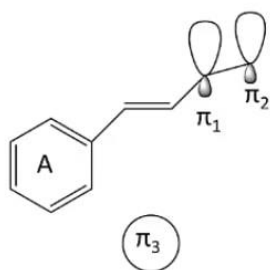


Midazolam

نمونه هایی از داروهای این دسته Alprazolam و Midazolam می باشد. میدازولام دارای حلقه ایمیدازول می باشد در حالی که آلپرازولام دارای حلقه تری آزول است و داروهایی با ساختار فیوز داریم، کاربرد های رایجی در خانواده بنزودیازپین ها دارند.

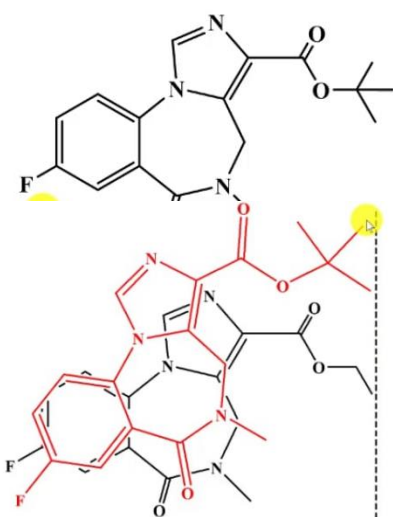
آنتاگونیست های بنزودیازپینی

برای اثر آنتاگونیستی وجود حلقه مسطح A ضروری می باشد هم چنین وجود π_1 و π_2 به صورت رزونانس و هم سطح با حلقه لازم است. برای دستیابی به اثر آنتاگونیستی بنزودیازپین به π_3 نیازی نیست و وجود یا عدم وجود آن فرقی ندارد و برای جلوگیری از تقلید آگونیستی به طور معمول π_3 را حذف می کنند تا اطمینان حاصل کنند که اثر آنتاگونیستی ایجاد می شود و اثر آگونیستی نسبی مشاهده نمی شود، همان طور که قبلا اشاره شد π_1 و π_2 باید هم راستا باشند. آنتاگونیست ها به طور معمول از کلاس جدید لیگاند های رسپتور بنزودیازپین استخراج می شوند و دارای ساختار های fused-ring بنزودیازپین هستند. ترکیب دارای حلقه مسطح A می باشد، نیتروژن حلقه ایمیدازول نقش π_1 و گروه استری موجود در موقعیت ۲ حلقه ایمیدازولی نقش π_2 را دارد و π_1 و π_2 هم راستا می باشند و برای اطمینان از عدم مشاهده اثرات آگونیستی در موقعیت شماره ۶ استخلاف π_3 وجود ندارد.



در این شکل ساختار Flumazenil (فلومازنیل) را به عنوان آنتاگونیست کلاسیک خانواده بنزودیازپین (آنتی دوت بنزودیازپین) مشاهده می کنید.

در فلومازنیل یک استر اتیل بر روی حلقه ایمیدازول قرار گرفته است و اکسیژن گروه کربونیل نقش π_2 را دارد.



ترکیب روبرو مشابه فلومازنیل می باشد اما به جای استر اتیل، استرترشیاری بوتیل قرار گرفته است و این استر ترشیاری بوتیل اثر آنتاگونیستی از خود نشان نمی دهد و اثر آگونیستی یا اثر آگونیستی نسبی از خود نشان می دهد.

در بخشی از رسپتور محدودیت فضایی جدی وجود دارد، پاکتی وجود دارد که اتیل خطی در آن جا می شود اما زمانی که صحبت از ساختار حجیم ترشیاری بوتیل است، ترشیاری بوتیل سه بعد دارد (به علت کربنی که سه متیل به آن متصل است و حجم پیدا می کند) به نظر می رسد پاکتی که اتیل در آن قرار می گیرد نازک است و ساختار دوکربنه خطی در آن قرار می گیرد اما در ترشیاری بوتیل با اینکه طولش بیش از دو کربن نمی باشد اما ساختار به علت دو متیل اضافه حجم پیدا کرده است و گروه ترشیاری بوتیل نمی تواند در پاکت بنشیند در نتیجه جا به جا می شود تا بخش ترشیاری بوتیل در جایی مستقر کند، استقرار گروه ترشیاری بوتیل در زاویه ای قرار می گیرد که باعث می شود گروه کربونیل در جایگاه π_2 با ۷ آنگستروم فاصله از مرکز حلقه A قرار نگیرد و به جای آن تقریبا در موقعیت π_1 بنشیند و در نتیجه

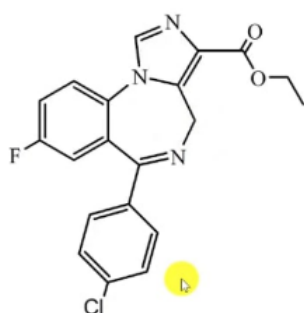
موقعیت $\pi 2$ اشغال نشده باقی می ماند و عدم اشغال $\pi 2$ موجب می شود ترکیب اثر آنتاگونیستی از خود نشان ندهد اما کم و بیش $\pi 1$ به واسطه نیتروژن و یا اکسیژن اشغال می شود.

صرفاً با جا به جا کردن استخلاف از اتیل به ترشیاری بوتیل ترکیب از آنتاگونیست بنزودیازپین به آگونیست نسبی یا آگونیست بنزودیازپین تبدیل میشود.

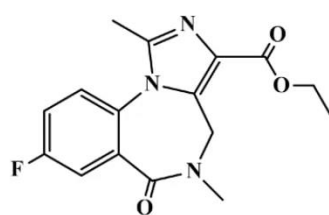
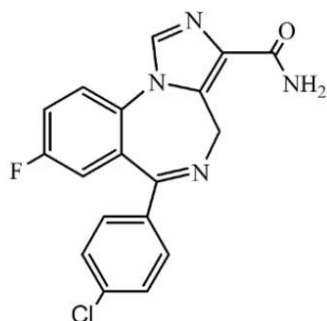
نکته دیگری در مورد رابطه ساختمان اثر آنتاگونیست های بنزودیازپین آن است که ترجیح می دهیم $\pi 3$ در ساختار وجود نداشته باشد اما در صورتی که لازم شد در ناحیه $\pi 3$ حلقه ی بنزی داشته باشیم بهتر است در ناحیه پارا استخلاف قرار بگیرد.

از رابطه ساختمان اثر $\pi 3$ در آگونیست ها اگر به خاطر داشته باشید در قرار گیری استخلاف در ناحیه پارا محدودیت داریم و با گذاشتن استخلاف در ناحیه پارا اثر آگونیستی حذف می شود. با قرارگیری $\pi 3$ در ترکیب در ناحیه پارا استخلافی قرار دادند تا مطمئن شوند اثر آگونیستی مشاهده نخواهد شد. بنابراین هر زمان استخلاف پارا در حلقه $\pi 3$ مشاهده شود مشروط بر اینکه در مورد بنزودیازپین های کلاسیک (دارای حلقه بنزن و دیازپین) صحبت میکنیم انتظار اثر آگونیستی نداریم.

در این شکل ترکیب آگونیست نیست و $\pi 1$ و حلقه مسطح A و $\pi 2$ مشاهده می شود.



تفاوت ساختار پایین و ساختار بالا در آن است که به جای استر، آمید می باشد و نکته مهم آن است که ساختار آمیدی غیر فعال می باشد و علت آن چرخش در حول پیوند ایمیدازول و کربونیل می باشد همان طور که قبلاً اشاره شد $\pi 1$ و $\pi 2$ باید هم راستا باشند اما در ساختار NH_2 هیدروژن متصل به نیتروژن وجود دارد که با چرخش حول این پیوند موجب می شود تا پیوند. هیدروژنی داخل مولکولی ایجاد شود در واقع NH_2 در موقعیت گروه کربونیل قرار می گیرد و گروه کربونیل در پایین قرار می گیرد و $\pi 1$ به سمت بالا قرار می گیرد، در حالی که $\pi 2$ به سمت پایین خواهد بود. $\pi 2$ محل اصلی خود را در رسپتور نمی تواند اشغال کند و اتصال با $\pi 2$ اتفاق نمی افتد، ترکیب تمایل دارد آگونیست باشد و با قرارگیری استخلاف در ناحیه پارا نمی تواند آگونیست باشد بنابراین ترکیب نه آگونیست و نه آنتاگونیست می باشد و تبدیل به یک ترکیب غیرفعال میشود.



Flumazenil

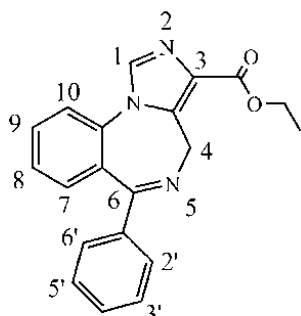
Inactive

دیگر چه ساختارهایی میتواند یک آنتاگونیست بنزودیازپین را غیر فعال کند؟ قرار گرفتن استخلاف روی کربنی که بین دو نیتروژن ایمیدازول باعث میشود ترکیب خاصیت آنتاگونیستی خود را از دست بدهد. در طراحی آگونیست ها در دسته جدید لیگندهای رسپتور بنزودیازپینی این محدودیت وجود ندارد میتوان در این

موقعیت استخلاف و یا حتی حلقه مسطح آروماتیک قرار داد و ساختار میتواند تحمل کند اما برای دستیابی به اثرات آنتاگونیستی در این موقعیت هیچ استخلافی قابل تحمل نیست و قرار گرفتن حتی یک متیل در این ناحیه ترکیب را از آنتاگونیست به ترکیب غیر فعال تبدیل می کند.

قرار گرفتن حتی یک متیل در ناحیه ی ۱، ترکیب را از آنتاگونیست به ترکیب غیرفعال (inactive) تبدیل می کند . علت چیست ؟ در آگونیست استخلاف در این ناحیه قابل تحمل است ولی چون علاوه بر پای ۱ (π) پای ۲ هم اشغال می شود ، این ترکیب آگونیست نیست. پس از آنجایی که ترکیب نه آگونیست است و نه آنتاگونیست ، inactive به حساب می آید .

همانند آنتراسن و فنانترن در ساختار های فیوز سه حلقه ای برای شماره گذاری ، از کربن شماره ۱ (اتمی که از سمت آن سریع تر به هترو اتم برسیم)، شروع می کنیم و تحذب را شماره گذاری می کنیم تا به تعقر برسیم . دقت کنید از محل فیوز ها رد شده و آنها را شماره گذاری نمی کنیم .



در ساختار دسته (class) جدید بنزودیازپین ها :

۱. کلر یا گروه الکترون کشنده که روی کربن شماره ی ۷ حلقه ی A دسته ی کلاسیک بنزودیازپین ها قرار می گرفت ، اینجا در دسته جدید روی کربن شماره ی ۸ قرار می گیرد.
۲. گروه هیدروکسیل (OH) یا کربوکسیلی که روی کربن شماره ۳ ترکیبات کلاسیک قرار می گرفت ، اینجا روی کربن شماره ۴ قرار می گیرد .

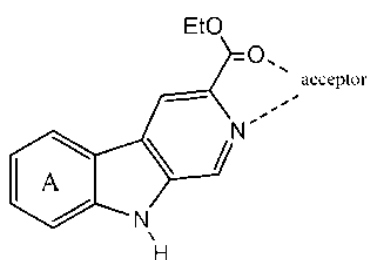
Is not required for *in vitro* binding
Accessory aromatic ring
Not planar with ring A
No restriction for 4'-substitution

رابطه ساختمان - اثر (SAR) آنتاگونیست ها

- وجود حلقه ی سطح A برای اثربخشی ترکیب ضروری است .
- وجود پای ۱ و پای ۲ (که روی حلقه ی فیوز ایندازول قرار گرفته) و هم راستا هستند برای اثربخشی ضروری است.
- حلقه ی پای ۳ را می توان نگه داشت یا حذف کرد . اگر بنابر نگه داشتن آن باشد ، به منظور اطمینان از عدم تقلید فرمت اتصال آگونیست به رسپتور ، ترجیها در موقعیت پارا یک استخلاف قرار می دهیم.
- توصیه می شود برای اثربخشی بهتر ، در موقعیت ۸ حلقه ی A ، گروه الکترون کشنده قرار داده شود.

Full inverse agonists

چون دارای اثر درمانی نیستند توضیح زیادی راجب به آنها گفته نمی شود. نکاتی که لازم است درباره این ترکیبات بدانیم:



➤ قسمت های ضروری برای بروز اثر:

۱. حلقه ی سطح A
۲. گروه های پذیرنده هیدروژن (hydrogen acceptor) برای برقراری پیوند هیدروژنی
۳. یک گروه hydrogen donor نیز ضروری است . در حقیقت برای اینکه ترکیب ما یک inverse agonist باشد، وجود گروه N-H ضروری است ؛ اگر هیدروژن این گروه به متیل تبدیل شود و N-CH₃ داشته باشیم ، چون دیگر hydrogen donor ای نداریم ، دیگر ترکیب نمی تواند inverse agonist باشد.

Inverse Agonist

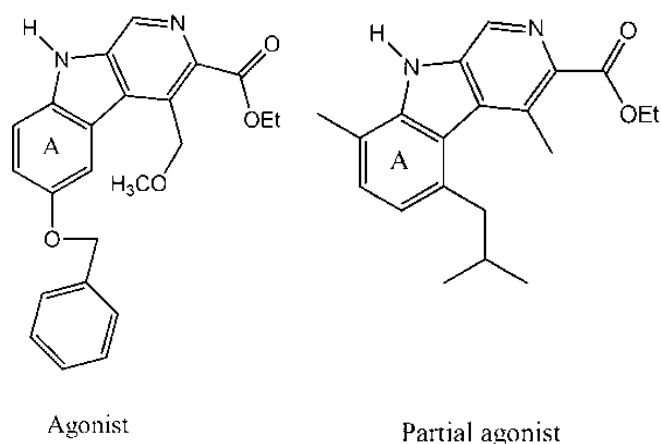
نام ترکیب : ethyl-beta-carboline-3-carboxylate (پایه ی ترکیب یک گروه بتا کاربولین است که در موقعیت ۳ آن یک گروه استری قرار گرفته است).

- **ایندول:** حاصل فیوز شدن یک حلقه ی پیرول و یک حلقه ی بنزن به نحوی که نیتروژن پیرول در مجاورت ناحیه ی فیوز شده باشد.



- **کاربولین:** حاصل فیوز شدن یک حلقه پیریدین به ایندول به نحوی که نیتروژن پیرول در مجاورت ناحیه ی فیوز شده باشد

- **بتا- کاربولین:** حاصل فیوز شدن یک حلقه پیریدین به ایندول به نحوی که نیتروژن پیرول یک کربن با ناحیه ی فیوز شده فاصله داشته باشد.



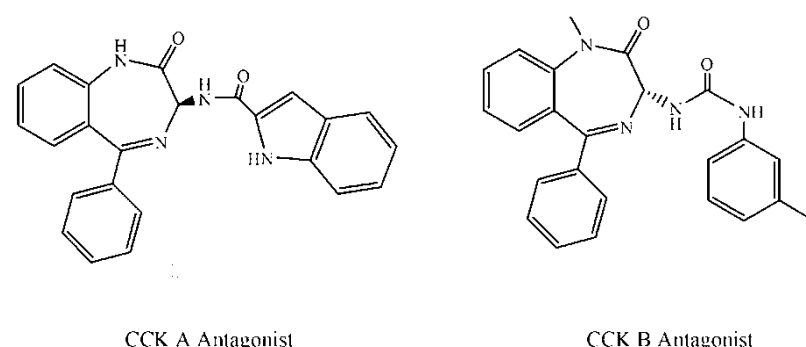
قرار دادن یک گروه حجیم روی حلقه ی سطح A ، باعث می شود ترکیب به منظور جاشدن این گروه در رسپتور، بچرخد که در نتیجه آن اتصال N-H از بین رفته و ترکیب اثر آگونیستی پیدا می کند.

در ترکیب سمت راست گروه اضافه شده به اندازه ی بنزوکسی حجیم نیست و یک گروه ایزوبوتیل قرار دادیم که ترکیب اثر partial agonist پیدا کرده است و علت آن این است که هیدورژن باندینگ N-H به خوبی و کامل صورت نگرفته است.

آنتاگونیست های کوله سیستوکینین – cholecystikinin (CCK) antagonists

دسته ای از ترکیبات بدست آمده از طبیعت که با توجه به ساختار بنزودیازپینی آن ها، امیدوار بودند که روی گیرنده بنزودیازپینی اثر بگذارند که مشاهده شد روی گیرنده ی بنزودیازپینی اثر نمی گذارند ولی روی گیرنده ی کوله سیستوکینین اثر آنتاگونیستی دارند.

با توجه به شکل در این جا بر خلاف ساختار کلاسیک بنزودیازپین ها ، اکسیژن به جای اینکه به صورت مستقیم روی کربن شماره ی ۳ قرار بگیرد، ابتدا به نیتروژن و سپس به کربن متصل شده.



این نیتروژن با پیوند آمیدی یا اوره ای به کربن شماره ی ۳ متصل می شود. بنابراین ترکیب به جای اثر روی گیرنده ی بنزودیازپینی، روی گیرنده ی کوله سیستوکینین اثر آنتاگونیستی دارد.

کاربردهای درمانی آنتاگونیست های کوله سیستوکینین

آنتاگونیست های کوله سیستوکینین به دو دسته تقسیم می شوند :

۱. CCK-A: دارای اثر محیطی و بیشتر بر دستگاه گوارش موثر هستند

- تحریک آن موجب تحریک دستگاه گوارش می شود

- مهار آن موثر در بهبود کیفیت زندگی از طریق کاهش تحریک پذیری دستگاه گوارش در در بیماران مبتلا به سرطان های گوارشی نقش دارد. این بیماران دستگاه گوارش به شدت تحریک پذیری دارند و مشکلات خورد و خوراک و تحلیل رفتن اندام ها به علت فقدان جذب مواد غذایی مورد نیاز دارند.

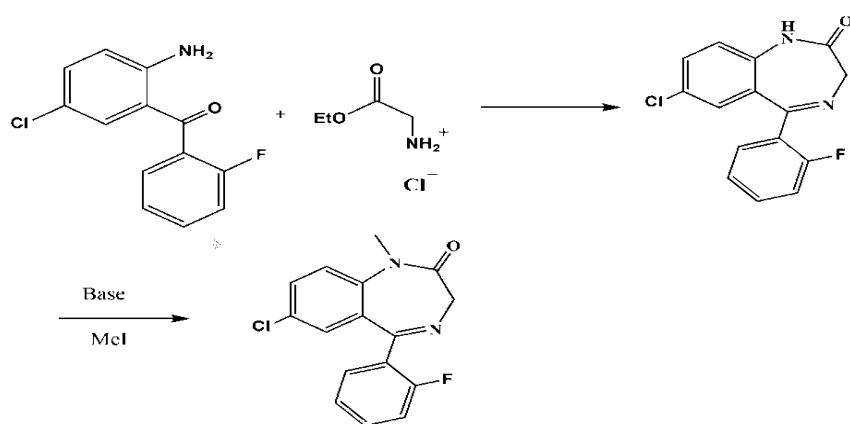
۲. CCK-B : موثر بر سیستم عصبی مرکزی

- تحریک آن موجب بی اشتها و اضطراب می شود
- مهار آن موجب افزایش اشتها و کاهش اضطراب می شود
- در دام پروری به عنوان داروی دامی به منظور افزایش اشتها، نداشتن نگرانی از حمله ی گرگ و قتل عام و خوش خوراک بودن استفاده می شود.

سنتز بنزودیازپین ها – synthesis of BZD

- با استفاده از مشتقات آمینوبنزوفنون و استر گلیسین می توان در یک مرحله بنزودیازپین را سنتز کرد.
- به این صورت که گروه آمین روی آمینوبنزوفنون به کربونیل استری روی استر گلیسین و گروه آمین روی استر گلیسین به کربونیل روی آمینوبنزوفنون حمله می کند و حلقه ی بنزودیازپین تشکیل می شود .
- حضور نیتروژن شماره ی ۱ در بنزودیازپین برای بروز اثر ضروری نیست ولی وجودش برای سنتز بسیار کمک کننده است و آن را تسهیل می کند و در نتیجه سنتز مقرون به صرفه تر و داروی ارزان تری خواهیم داشت. به همین دلیل در اکثر ترکیبات بنزودیازپینی این نیتروژن ناحیه ی ۱ را مشاهده می کنید .

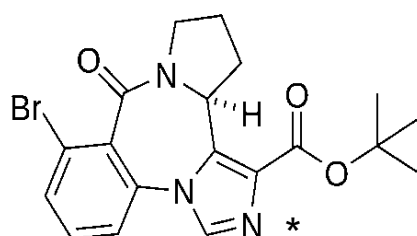
Synthesis of BZD



- در صورت وجود نیتروژن شماره ی ۱، وجود متیل روی آن ضروری نیست ولی باعث بهبود potency ترکیب می شود.
- برای متیله کردن این بخش از یک باز استفاده می شود تا هیدروژن روی نیتروژن برداشته شود و بار منفی روی نیتروژن ایجاد شود. سپس به کمک متیل یدید یک واکنش SN2 صورت گرفته و نیتروژن متیله می شود.

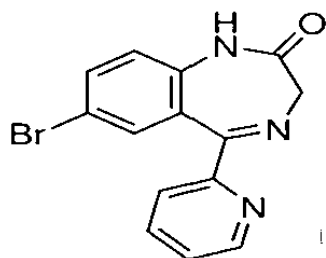
برتازنیل – bretazenil

Bretazenil (partial Ag)



- از خانواده ی بنزودیازپین ها
- دارای حلقه ی سطح A + حلقه ی بنزودیازپین فیوز شده با حلقه ی ایمیدازول
- در این جا نیتروژن (*) پای ۱ است. گروه استری قرار بوده که نقش پای ۱ را ایفا کند ولی متاسفانه به خاطر گروه حجیم ترشیاری بوتیل نتوانسته و در نتیجه ترکیب آنتاگونیست نشده و پارشال آگونیست می باشد.

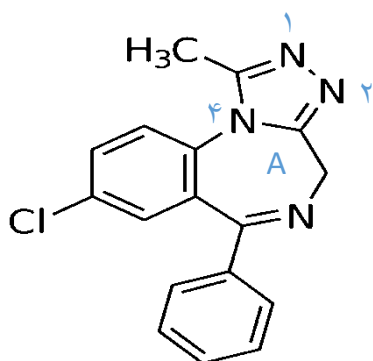
برومازپام – Bromazepam



در این ترکیب به جای اینکه گروه الکترون کشنده در موقعیت اورتو حلقه ی پای ۳ ($\pi 3$) قرار بگیرد، از حلقه ی پیریدین استفاده شده است. پیریدین از لحاظ الکترون کشندگی نقش نیتروایمیدازول را دارد؛ انگار که نیترو در موقعیت اورتو قرار داده ایم و پوتنسی ترکیب همچنان حفظ می شود.

• **IUPAC Name:** 7-bromo-5-pyridin-2-yl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one

آلپرازولام – Alprazolam

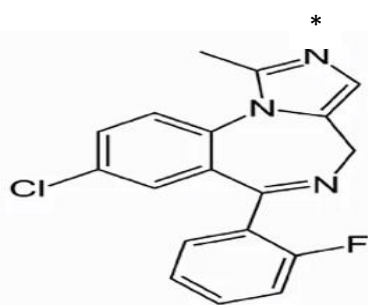


برعکس آنتاگونیست ها، ما در ساختار آگونیست های فیوز مانند آلپرازولام محدودیتی در قرار دادن متیل در موقعیت کربن شماره یک نداریم و ساختار آن را تحمل می کند.

• **IUPAC Name:** 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

- در این جا تری آزول استخلاف روی حلقه ی بنزودیازپین است و به همین خاطر به صورت تری آزولو نوشته می شود.
- داخل کروشه بعد از تری آزولو، نحوه ی اتصال تری آزول به بنزودیازپین نشان داده شده است. در واقع با توجه به نحوه ی شماره گذاری نیتروژن ها، تری آزول از اتم ۳ و ۴ با بنزودیازپین فیوز شده است. حالا نوبت شماره گذاری اضلاع تری آزول است؛ اولین ضلع کنار محل فیوز می باشد که بین نیتروژن ۴ و کربن ۳ قرار دارد و آن را ضلع a می نامیم. علت این که به این ضلع، ضلع ۴ و ۳ گفته می شود و نه ضلع ۳ و ۴ این است که ما شروع آن را اول از نیتروژن در نظر می گیریم که در موقعیت ۴ قرار دارد و بعد کربن ۳، پس از نیتروژن شروع شده و در کربن ۳ تمام می شود.
- نحوه ی شماره گذاری نیتروژن های تریازول: باید به گونه ای شماره گذاری کنیم که نیتروژن ها شماره ی کمتری بگیرند. (شماره نیتروژن ها در شکل مشخص شده)

میدازولام – midazolam



- بنزودیازپین تزریقی که از آن در بیهوشی استفاده می شود.
- یک fused متیل ایمیدازول بنزودیازپین است.
- محلول در آب است
- شروع اثر خیلی سریعی دارد
- در $pH < 4$ نمک محلول در آب ایجاد می کند؛ زیرا در این pH اسیدی، جفت الکترون غیریپوندی نیتروژن ستاره دار پروتون گرفته، یونیزه و مثبت می شود و در نتیجه به شدت حلالیت آن در آب افزایش می یابد.
- نیمه عمر بین ۶۰-۴۰ دقیقه که در نتیجه می تواند به صورت تزریق وریدی نیز تجویز شود.

• **IUPAC Name: 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine**

short-acting BZD, It has advantages of being water-soluble, having a rapid onset of action and not causing metabolic acidosis from the propylene glycol vehicle, which occurs with other benzodiazepines. The drug can produce highly water-soluble salts (pH less than 4) or exist in lipophilic diazepam ring-closed form (pH greater than 4). The half-life was between 60 and 90 min.(IV)

Intravenous midazolam is indicated for procedural sedation (often in combination with an opioid, such as fentanyl), for preoperative sedation, for the induction of general anesthesia, and for sedation of people who are ventilated in critical care units.

➤ خلاصه ی مطالب این جلسه

- ✓ اتصال بنزودیازپین ها به گیرنده هایشان ، به خودی خود تاثیر فیزیولوژیکی بر بدن ندارد بلکه به عنوان یک modulator ، اتصال GABA به رسپتورش را تسهیل می کنند و در واقع با تواتر باز و بسته شدن کانال های کلر ، متعاقبا ورود یون کلر افزایش یافته و باعث دیپلاریزاسیون می شود .
- ✓ رابطه ی دوز-پاسخ در بنزودیازپین ها تا یک حدی خطی است و از یک دوز به بالاتر ، رابطه flat می شود ؛ یعنی افزایش دوز باعث افزایش اثر نمی شود . این موضوع باعث شده تا بنزودیازپین ها نسبت به باربیتورات ها داروهای safe تری باشند .
- ✓ به علت اینکه دوز های بالای بنزودیازپین ها عوارض بالینی خطرناکی ایجاد نمی کنند، شانس خودکشی با بنزودیازپین ها به شدت پایین است
- ✓ بنزودیازپین ها سه نوع لیگاند دارند :
- ۱. لیگاند های آگونیست : همان آگونیست های متداول و روتین هستند.
- ۲. آنتاگونیست : فقط رسپتور را اشغال می کنند
- ۳. Inverse agonist: اثرات معکوس از خود نشان می دهند و چون این اثرات ، اثرات مطلوب بالینی نیستند و بنابراین دارویی از این دسته در بازار دارویی وجود ندارد.



جلسه: 11- سیستم گابائریک	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۱۹
استاد: دکتر اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: مهدیه سادات هاشمی - محمدحسین شریف نیا - مجید فاضلی	ویراستار: امیر رضایی - امیرحسین باقری

گابا یکی از مهم ترین واسطه های شیمیایی مهاری در ۲۰ تا ۵۰ درصد از سیناپس های مغزی است. ما همواره CNS را به عنوان مرکز تصمیم گیری بدن می شناسیم و اغلب دستور انجام فعالیت ها از CNS به سایر نقاط بدن منتقل می شود. اما خوب است که بدانید حفظ تعادل و تنظیم عملکرد یکی از مهم ترین علل پایداری و ثبات خلقت است، پس طبیعی است که در کنار انواع نوروترنسمیترها و سیستم های تحریکی بدن که مرکزشان در CNS است، مثل سیستم کولینرژیک، سیستم دوپامینرژیک، سیستم آدرنرژیک و غیره، سیستم های مهاری هم لازم است که وجود داشته باشند که یکی از مهم ترین سیستم های مهاری، سیستم گابائریک است. گفته شد که در ۲۰ تا ۵۰ درصد سیناپس های مغزی فعالیت دارد و هدف از فعالیت آن تنظیم و تعدیل عملکرد سیستم های تحریکی مغز است و بنابراین یکی از مهم ترین کاربردهای آن پیشگیری از بروز پتانسیل عمل های انفجاری در CNS است.

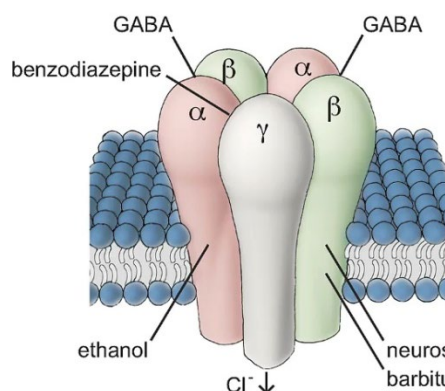
اعمال فیزیولوژیکی که از گابا انتظار می رود، تنظیم مکانیسم های فیزیولوژیک از جمله: بیهوشی، اضطراب، فرایند درد و موارد مشابه است. اما نقش پاتوفیزیولوژیک گابا هم بسیار اهمیت دارد و اختلال در عملکرد گابا باعث بروز و یا تشدید بیماری هایی مثل: صرع، شیذوفرنی و بیماری هایی مشابه آن از جمله: دپرسیون، دیسکینزی تاخیری و یا پارکینسون می شود.

انواع رسپتور گابا

بهتر است در ابتدا انواع رسپتور گابا را بشناسیم. رسپتورهای گابا به دو ساب تایپ اصلی $GABA_A$ و $GABA_B$ تقسیم می شوند. رسپتور

انواع رسپتور گابا

$GABA_A$ receptor



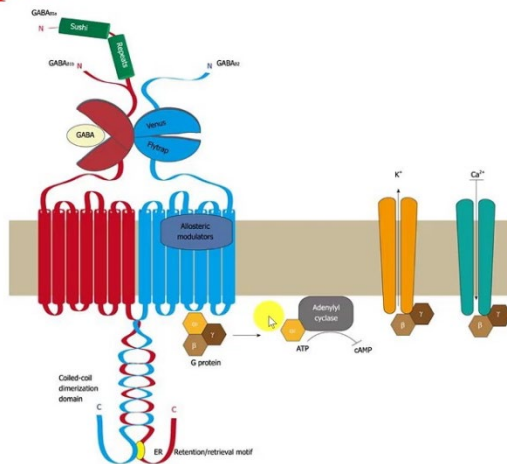
گابا A ، همانطور که ملاحظه می فرمائید در واقع بخشی از کانال یون کلراید است و این ساختار غشای فسفولیپیدی سلول را نشان می دهد که در داخل آن یک پنتامر (پنتاپتید) است که ساب تایپ های مختلف آلفا، بتا و گاما را دارد و این پنج پپتید (پنتاپتید) به همراه هم کانال یون کلراید را تشکیل می دهند. رسپتورهای مختلفی بر روی این کانال یون کلراید وجود دارد از جمله رسپتور گابا، رسپتور بنزودیازپین، اتانول می تواند تاثیر گذار باشد بر روی این کانال و همینطور باربیتورات ها. اتفاقی که می افتد به این صورت است که با اتصال گابا به رسپتورش در واقع کانال باز می شود و بر اساس گرادیان غلظتی امکان عبور کلراید

و ورودش به داخل سلول فراهم می شود. همانطور که ملاحظه می کنید در فضای خارج سلول غلظت یون کلراید بیشتر است و با باز شدن کانال صرفا بر اساس گرادیان غلظتی یون کلراید وارد سلول می شود و در نتیجه آن با افزایش بار منفی داخل سلول، هایپر پولاریزاسیون سلول اتفاق می افتد و شانس تحریک سلول کاهش می یابد و این موضوع در راستای عملکرد گابا هم می باشد، گفتیم

که سیستم گابائژیک باعث می شود که آستانه تحریک سلول ها بالاتر رود و سلول ها دیرتر تحریک شوند یا به عبارت دیگر کاهش فعالیت را باعث می شود.

انواع رسپتور گابا

GABA_B receptor



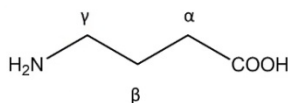
اما رسپتور گابا ب، یک رسپتور مزدوج با پروتئین G است که تحریک آن سبب مهار کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ، کاهش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه کاهش تحریک سلول می شود. همچنین می تواند سبب اصلاح عملکرد کانال پتاسیمی نیز شود.

جدا از رسپتورهای گابا آ و گابا ب، ساب تایپ دیگری برای رسپتور گابا شناسایی شده است که در گذشته GABA_C و امروزه به صورت گابا GABA_p (گابا رو) نامیده می شود، برای این رسپتور هنوز کاربردی به طور واضح مشخص نشده است. آنچه که تا به حال مشخص شده است این است که عملکرد

ناشی از تحریک GABA_p مشابه عملکرد ناشی از تحریک GABA_A است؛ بنابراین راجع به GABA_p در همین حد که سه گیرنده برای رسپتور GABA میشناسیم، GABA_A، GABA_B و GABA_C (GABA_p) که می توان اینطور گفت که GABA_p ساب تایپی از GABA_A است و خیلی متفاوت از آن نیست.

گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا)

همانطور که گفته شد سیستم گابائژیک نوروترنسمیترش گابا است؛ گابا همانطور که در تصویر نیز مشاهده می کنید مخفف گاما آمینو بوتیریک اسید است. حال به بررسی گاما آمینو بوتیریک اسید از لحاظ ساختار شیمیایی می پردازیم: بوتیریک اسید معادل ساختاری چهار کربنه با گروه عاملی کربوکسیلیک اسید است و همانطور که از نامگذاری ترکیبات آلی به یاد دارید، کربن کربوکسیلیک اسید کربن شماره ۱ خواهد بود و مجموعاً ۴ اتم کربن وجود دارد. اولین کربن مجاور کربن کربوکسیلیک اسید، کربن آلفا است و کربن دوم کربن بتا و کربن سوم گاما است؛ پس به کربن سوم (با سه فاصله از کربوکسیلیک اسید) گروه عاملی آمینی قرار دارد.



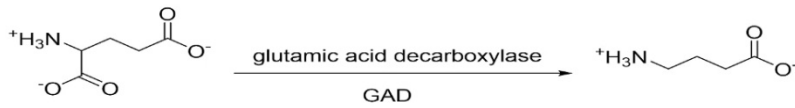
بیوسنتز گابا

برای اینکه بتوانیم راجع به دارودرمانی سیستم گابائژیک اطلاعات مناسبی را به دست آوریم باید بدانیم که فرایند بیوسنتز و release گابا به چه شکل است و بعد هم متابولیسم و reuptake آن به چه شکل است و این ها از جمله ابزارهای تحقیقاتی مهم به منظور طراحی داروهای مناسب می تواند باشد.

پیش ساز گابا، گلوتامیک اسید یا در فضای بافری فیزیولوژیک به صورت یون گلوتمات است و گلوتمات تحت تاثیر آنزیم دکربوکسیلاز، گروه کربوکسیلیک اسیدش را از دست می دهد و تبدیل به گابا می شود.

همانطور که به یاد دارید، گلوتامات یا گلوتامیک اسید، از اسید آمینه های تحرکی بدن است و این دقت و ظرافت فضای فیزیولوژیک

Biosynthesis of GABA



و خالق را می رساند که با حذف یک کربوکسیلیک اسید، یک اسید آمینه کاملاً تحرکی در CNS به یک نوروترنسمیتر کاملاً مهاری تبدیل می شود و تنظیم دقیق این تغییر و تحول نقش بسیار مهمی در تنظیم عملکرد CNS. میتواند داشته باشد.

متابولیسم گابا

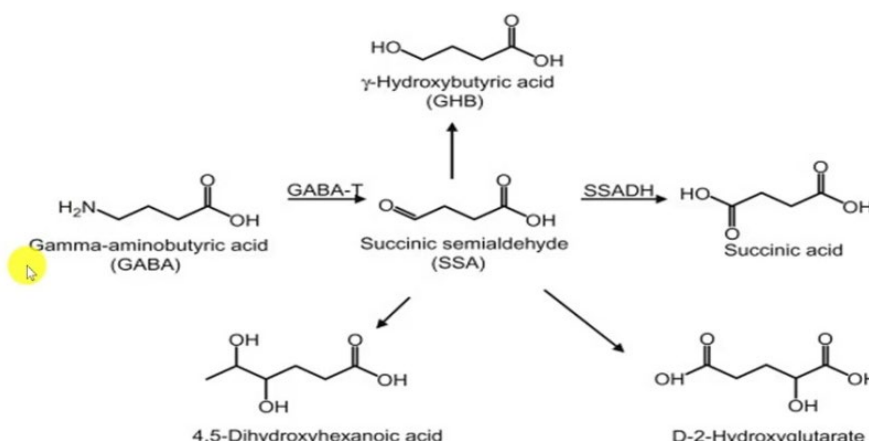
گابا بعد از اینکه تولید می شود در وزیکول ها نگهداری می شود و هنگام ترشح، با آگروسیتوز وارد فضای سیناپسی می شود و عملکرد خودش را با اتصال به رسپتور سلول بعدی ایفا می کند و در مرحله ی بعد reuptake اتفاق می افتد؛ ابتدا reuptake گابا را داریم و گابا به سلول پیش سیناپسی بر می گردد و در آنجا تحت تاثیر آنزیم گابا ترنس آمیناز به سوکسینیک سمی آلدهید (SSA) تبدیل می شود. کربوکسیلیک اسید و زنجیره کربنی گابا و SSA ثابت است، تنها تفاوت آن ها در این است که کربن گاما به جای اینکه به گروه عاملی آمین متصل باشد به یک گروه کربونیل متصل است.

به ساختار سوکسینیک اسید که ساختاری ۴ کربنه است دقت کنید که در دو سر آن گروه کربوکسیلیک اسید قرار دارد؛ این ساختار اگر نصفش اسید و نصف دیگرش در نیمه راه اکسید و احیا به صورت آلدهید باشد، سوکسینیک اسید سمی آلدهید نامیده می شود یعنی سوکسینیک اسیدی که نصفش آلدهید است.

در رابطه با متابولیسم گابا گفتیم که گروه آمین آن اکسید شده و با گروه کربونیل جایگزین می شود و در نتیجه آن سوکسینیک سمی آلدهید حاصل می شود؛ کربوکسیلیک اسید که در انتهای مسیر اکسید و احیا است و غایت اکسیداسیون است ولی گروه آلدهیدی در میانه راه است و می تواند احیا شود و یا می تواند اکسید شود؛ اگر احیا شود تبدیل به گاما هیدروکسی بوتیریک اسید می شود، اما معمولاً اکسید می شود و حاصل این اکسیداسیون تحت تاثیر آنزیم سوکسینیک سمی آلدهید دهیدروژناز (SSADH)،

سوکسینیک اسید است که در بدن کاربرد دارد و استفاده های متفاوتی از آن می شود. بنابراین محصولات جانبی پس از مرحله اول که صرفاً تبدیل گابا به SSA است، SSA می تواند به محصولات متنوع دیگری تبدیل شود که در این میان major component همان سوکسینیک اسید است اما می تواند به ۵-۴ دی هیدروکسی هگزانوئیک اسید، ۲-دی هیدروکسی گلوئارات و گاما هیدروکسی بوتیریک اسید (GHB) تبدیل شود.

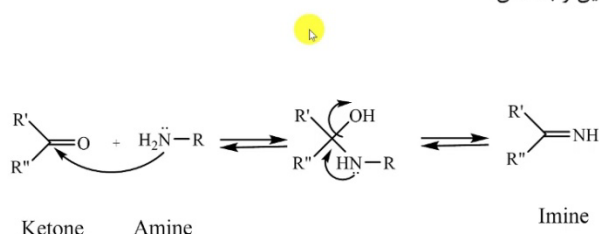
GABA metabolism



مرحله اول متابولیسم گابا

- گفته شد که گروه آمین توسط آنزیم ترنس آمیناز ترانسفر می شود و به جای آن گروه کربونیل می نشیند. به منظور درک بهتر و فهم عمیق تر مکانیسم اثر آنزیم گابا ترنس آمیناز که مورد بحث ما است و از سایت های مهم برای طراحی داروهای سیستم گاباژتروژیک است؛ لازم است تا مرور مختصری بر درس آلی ۲ و مبحث آمین ها داشته باشیم؛ گفته شده بود که آمین ها بسیار فعال هستند و تمایل دارند به واکنش دادن با گروه کربونیل و بسیار مستعد حمله به گروه کربونیل هستند و این مورد چندان دور از انتظار نیست چرا که آمین یک جفت الکترون غیر پیوندی دارد و گروه کربونیل نیز کربنی دارد که با پیوند دوگانه به اکسیژن الکترونگاتیو متصل است و بنابراین کربن کربونیل دارای جزئی بار مثبت است و جفت الکترون غیر پیوندی آمین با جزئی بار منفی به کربن کربونیل حمله می کند و در ادامه یک حد واسط و حالت گذرا وجود دارد که در آن کربنی وجود دارد که به آن اکسیژن به صورت هیدروکسی و نیتروژن به صورت آمین به آن متصل است.

تبدیل آمین به ایمین و بالعکس:



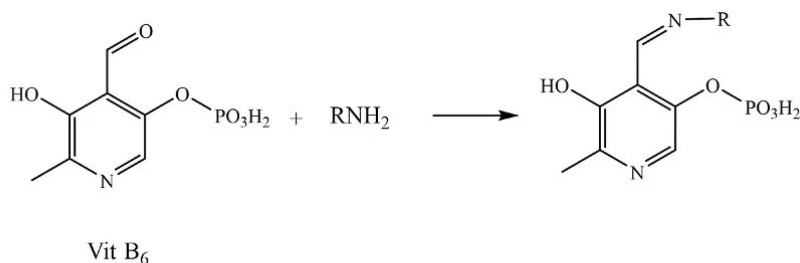
- از قبل گفته شده است که چنانچه به کربنی که دارای هیبرید sp^3 است، دو هترواتم الکترونگاتیو متصل باشد، ساختار به وجود آمده ناپایدار خواهد بود و یکی دیگری را بیرون می اندازد؛ اگر اکسیژن جفت الکترونش را برگرداند و آمین را بیرون بیندازد، مجدداً کتون حاصل می شود (می بینید که فلش به صورت رفت و برگشت است)
- اما حالت دیگر به این صورت است که آمین با جفت الکترونش حمله کند و گروه هیدروکسی را به صورت آب خارج کند که در این صورت ایمین حاصل می شود؛ این پروسه به تبدیل آمین به ایمین معروف است و به سادگی رفت و برگشت دارد، یعنی تبدیل آمین به ایمین همچون واکنشی برگشت پذیر است و واکنشی است که نسبتاً ساده انجام می شود.

حال می خواهیم کاربرد این موضوع را در بحث گابا ترنس آمیناز بررسی کنیم:

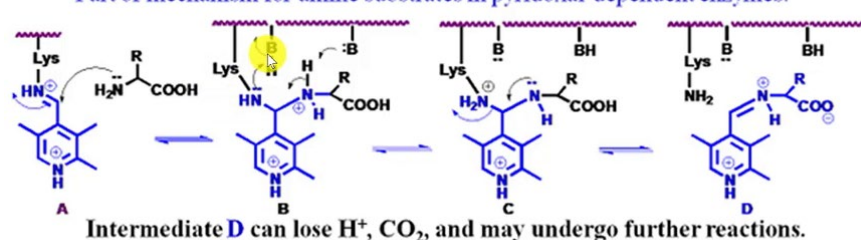
همانطور که قبلاً بر روی فلش ها نشان داده شد، **co-factor** واکنش آنزیماتیک گابا ترنس آمیناز، ویتامین B6 است که نام دیگر این ویتامین پیریدوکسال فسفات است و همانطور که ملاحظه می کنید یک حلقه ی پیریدینی است که یک گروه آلدهیدی به آن متصل شده و به همین دلیل به آن **Pyridoxal** گفته می شود. یک گروه آلدهیدی وجود دارد و بنابراین دور از انتظار نیست که در حضور آمین ها این گروه آلدهیدی و آمین، تولید ایمین کنند؛ پس به این ترتیب این ویتامین ب۶ قابلیت حمل و نقل یک آمین را در قالب ایمین خواهد داشت.

چگونگی قرارگیری کوفاکتور ویتامین b6 در کنار آنزیم (در تصویر زیر استخلاف های آن به منظور شلوغ نشدن ساختار رسم نشده): ساختار بنفش رنگ معادل آنزیم می باشد و اسیدآمین لیزین (Lys) آنزیم در اکتیو سایت آنزیم واقع شده است و همانطور که می دانید لیزین حاوی یک آمین انتهایی است و این آمین انتهایی لیزین (که در قسمت بالایی تصویری که در پایین مشاهده می کنید، RNH_2 معرف آمین انتهایی لیزین آنزیم است) و در کنار گروه آلدهیدی مربوط به ویتامین ب۶ است و می دانیم که آلدهید خیلی فعال است و در فضای فیزیولوژیک با وجود مقدار زیادی نوکلئوفیل در اطرافش همچنان فعالیت دارد تا حالت نیمه پایدار پیدا کند.

به قسمت پایینی شکل دقت کنید، آمین انتهایی اسید آمینه لیزین در آنزیم، با گروه آلدهیدی پیریدوکسال تولید ایمین می کند و به این ترتیب پیریدوکسال در کنار آنزیم اکتیو باقی می ماند؛ حال گابا در مجاورت این سیستم یا به عبارتی در اکتیو سایت آنزیم قرار می گیرد و بنا به این است که آمین آن ترانسفر شود، به این ترتیب ایمین موجود که طبیعتاً در pH فیزیولوژیک یک هیدروژن هم می گیرد و نیتروژن به صورت کوارترن در می آید و بار مثبت پیدا می کند و به علت داشتن بار مثبت الکترون ها را هر چه بیشتر از



Part of mechanism for amine substrates in pyridoxal-dependent enzymes:



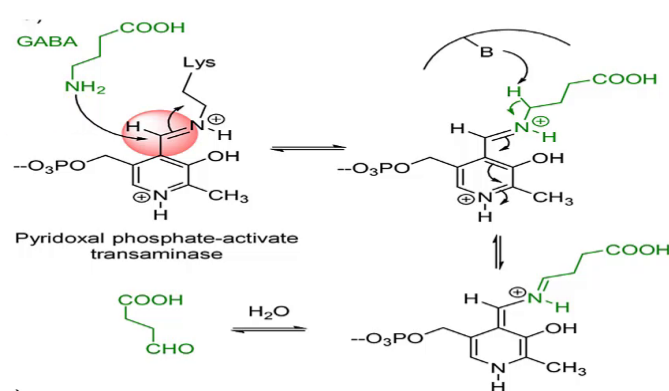
کربن ایمینی می کشد، بنابراین دور از ذهن نیست که جفت الکترون غیر پیوندی آمین موجود نیز به کربن ایمینی حمله کند و یک exchange آمین در اینجا اتفاق بیفتد و همانطور که در تصویر ملاحظه می کنید، دقیقاً مشابه حالتی که در مرحله ی اول متابولیسم گابا یک exchange اکسیژن و نیتروژن داشتیم، در ساختار دوم قسمت پایینی شکل زیر، exchange نیتروژن - نیتروژن خواهیم داشت و آمین از گابا به ایمینی که حاصل از آمین لیزین و پیریدوکسال بوده است حمله می کند و آن را کامل به بیرون می اندازد و خودش تبدیل به

ایمین می شود و در آخر می بینید که در ساختار حاصل می توان ساختار گابا را تجسم کرد که اکنون با پیریدوکسال درگیر شده است و به آن متصل است.

بار دیگر به صورت شماتیک مکانیسم عمل آنزیم گابا ترنس آمیناز را به منظور فهم بهتر قضیه بررسی می کنیم:

ساختاری که در شکل زیر ملاحظه می کنید پیریدوکسالی است که به لیزین اکتیو سایت آنزیم متصل شده است و آمین گابا حمله

GABA transaminase mechanism



نموده و exchange ایمین اتفاق می افتد، ایمین قبلی حاصل اتصال لیزین به پیریدوکسال بود و ایمین جدید حاصل اتصال گابا به پیریدوکسال است. لیزینی که بخشی از اکتیو سایت آنزیم بود حالا -NH₂ آن آزاد شده است و این -NH₂ آزاد می تواند هیدروژن را از کربن موجود سمت دیگر ایمین جذب کند و جفت الکترون حاصل از اتصال قبلی هیدروژن و این کربن بازگردد بر روی نیتروژن و پیوند دوگانه (پیوند دوگانه مجاور قسمت سبز رنگ) آزاد می شود و ترکیب پایین سمت راست حاصل شود. آن چه که ملاحظه می کنید به این صورت است که هیدروژن (هیدروژن متصل به کربن هیبرید sp³ در

بخش سبز رنگ) می تواند در ساختار پیریدینی بچرخد و علت این موضوع بار مثبت پیریدین است که تمایل دارد الکترون ها را به سمت خود بکشد؛ پس این نیتروژن دارای بار مثبت در پیریدین نیز عامل اکتیوکننده ی این پروتون (همان هیدروژن متصل به کربن هیبرید sp³) می باشد. توجه کنید که آن قسمتی که به صورت منحنی و متصل به B است همان اکتیو سایت آنزیم است که پروتون را از کربن هیبرید sp³ مجاور ایمین می گیرد و در نتیجه پیوند دوگانه بین کربنی از ساختار گابا و نیتروژن ایجاد می شود. حال مولکول آب میتواند به پیوند دوگانه ایجاد شده حمله کرده و ادامه واکنش رخ دهد.

به سبب نقص و اختلالات پاتوفیزیولوژیک در ایجاد پتانسیل‌های عمل و عملکرد سیستم گابارژنیک در سیستم عصبی و بروز برخی از بیماری‌ها، تقویت سیستم گابارژنیک باید مدنظر قرار بگیرد.

رویکردهای تقویت سیستم گابارژنیک:

-افزایش بیوسنتز گابا

-کاهش تخریب گابا با مهار آنزیم گابا ترنس‌آمیناز

-مهار بازجذب در فضای سیناپسی

-آگونیست گابا یا سنتز گابامیمتیک‌ها GABA mimetic Agent

-تسهیل عملکرد گابا و برهمکنش و اتصال آن با رسپتور که در بحث بنزودیازپین‌ها به آن پرداخته خواهد شد.

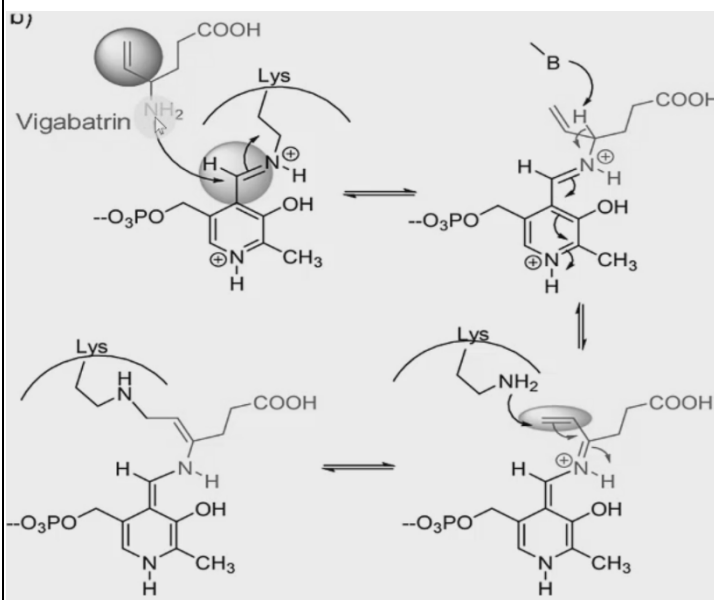
در ادامه به بررسی چهارمورد اول می‌پردازیم:

مهارکننده‌های آنزیم ترنس‌آمیناز

داروی ویگابترین (Vigabatrin): بخش Vi نشان‌دهنده

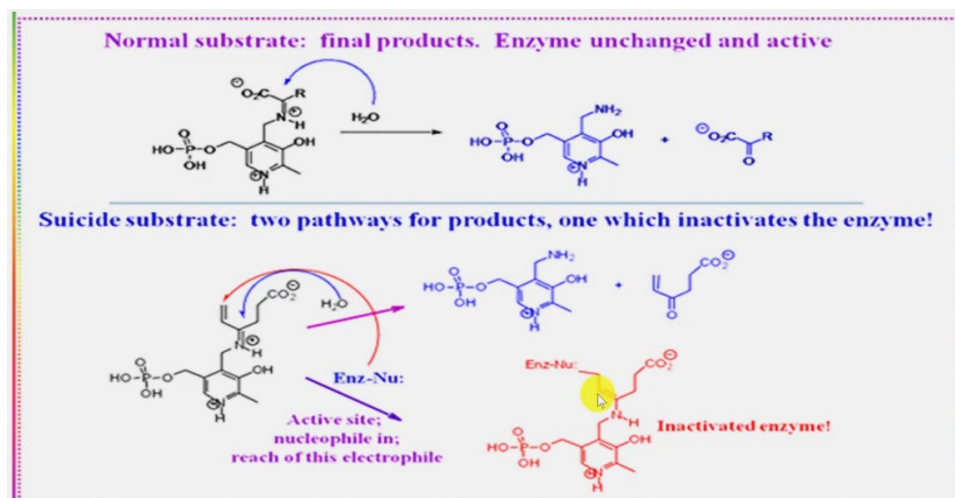
استخلاف وینیل بکار رفته در ساختار گابا بوده و این ترکیب، از یک استخلاف وینیلی در موقعیت ۳ ترکیب گابا، وجود دارد. مکانیسم اثر این ترکیب را در مهار آنزیم گابا ترنس‌آمیناز مشاهده می‌کنید.

همانطور که مشاهده می‌شود، ویگابترین مشابه گابا، می‌تواند با بخش پیریدوکسال، پیوند ایمینی برقرار کند و پس از حذف هیدروژن گروه ایمینی توسط نیتروژن ترکیب ویگابترین، ایجاد می‌شود. نقطه قابل توجهی که در این ساختار وجود دارد، وجود گروه وینیل می‌باشد. پس از حذف هیدروژن توسط باز و تشکیل پیوند دوگانه ایمینی در



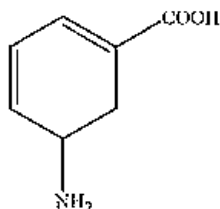
شکل ۳، یک α, β unsaturated imine تشکیل شده که مستعد واکنش‌های الکتروفیلی نظیر افزایش مزدوجی مایکل می‌باشد. (Michael addition) که با حمله نوکلئوفیل نیتروژن‌های آنزیم موجود در فضای سیناپسی به کربن β ، یک پیوند کوالانس غیرقابل برگشت تشکیل شده و در نتیجه با اشغال برگشت‌ناپذیر اکتیوسایت، باعث مهار آنزیم گابا ترنس‌آمیناز می‌شود.

در شکل زیر، مشاهده می‌شود که پس از هیدرولیز (حمله مولکول آب) سوبسترا نرمال آنزیم گابا ترنس‌آمیناز مثل گابا، بخش پیریدوکسال و سوبسترا گابا آزاد شده و آنزیم دست‌نخورده و فعال باقی بماند. از طرفی، زمانی که از ویگابترین یا سایر سوبستراهای



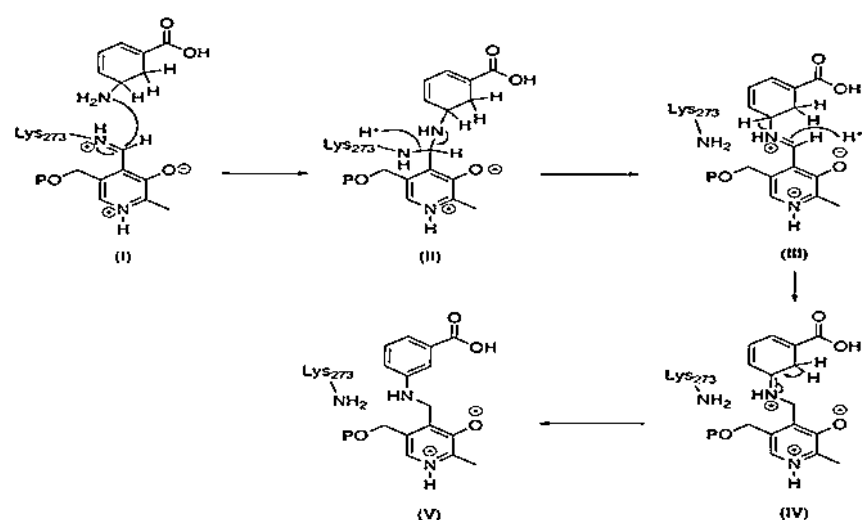
سوکسیناته استفاده شده، دو مسیر اتفاق افتاده است اولین مسیر همان مسیر هیدرولیز مشابه حالت قبلی بوده و دومین مسیر، حمله آنزیم (که شانس خیلی زیادی دارد) به کربن β بخش $\alpha-\beta$ ایمین غیرمزدوج بوده که باعث غیرفعال شدن آنزیم می‌شود.

گاباکولین



داروی بعدی طراحی شده برای مهار آنزیم گابا ترنس آمیناز، گاباکولین با ساختار زیر می باشد. همانطور که مشاهده می شود، بخش گابا در ساختار این ترکیب بکار رفته و دارای یک استخلاف حلقوی سیکلوهگزا دی ان می باشد. عدم وجود یک پیوند دوگانه دیگر در حلقه شش عضوی این ترکیب، برای مکانیسم اثر آن ضروری می باشد.

مکانیسم در شکل روبرو مشخص است. مشابه با گابا و ویگابترین، این ترکیب پس از تشکیل پیوند ایمینی و حذف گروه هیدروژنی و



با جابجا شدن پیوند دوگانه، یک پیوند دوگانه آگزو، بیرون استخلاف سیکلوهگزان دی انی تشکیل شده که به سبب پایداری بالای حلقه بنزنی، با یک نوآرایی هیدروژن کربن جانبی درون حلقه، حلقه بنزنی به صورت برگشت ناپذیر ایجاد می شود. (زیرا حلقه بنزنی به شدت پایدار است). در این حالت، داروی گاباکولین با اتصال برگشت ناپذیر (کووالانس) به کوفاکتور آنزیم باعث مهار و اختلال در عملکرد آنزیم گابا ترنس آمیناز و کاهش سرعت متابولیسم گابا خواهد شد.

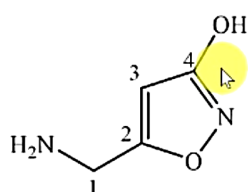
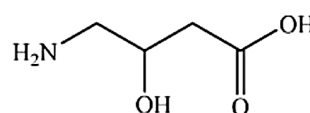
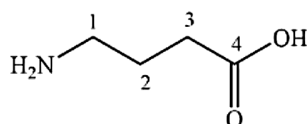
➤ گابا آگونیست ها:

به منظور بررسی راحت تر ساختار آگونیست ها، ابتدا ساختار خود گابا را مرور میکنیم:

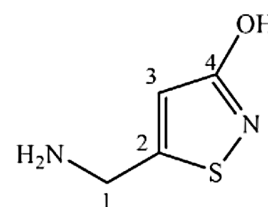
- ابتدا، کربن های گابا را برخلاف شماره گذاری در نامگذاری را شماره گذاری میکنیم (از سمت آمین شروع کردیم). ساختار پایین، سمت چپ، ترکیب موسیمول (muscimol) بوده که از قارچ amanita muscaria استخراج شده و بعنوان یک آگونیست اختصاصی رسپتور گابا A شناسایی شده است. (به واسطه همین ترتیب ساب تایپ گابا A شناسایی شد).
- با مقایسه ساختار این ترکیب با گابا میبینیم که طبق شماره گذاری انجام گرفته، آمین نوع ۱ به کربن ۱ متصل شده و پس از یک کربن متیلنی فاصله، یک استخلاف ایزواکسازول، بجای متیلن های گابا، در ناحیه کربن ۲ تا ۴ قرار گرفته است و بر روی ساختار هردو ترکیب در کربن ۴، یک گروه عاملی هیدروکسید مشاهده میشود. در حقیقت، بر روی کربن ۴ ترکیب موسیمول، بیوایزوستر کربوکسیلیک اسید قرار گرفته که یک گروه ایمینی بجای پیوند دوگانه کربن اکسیژن مشاهده میشود. در شیمی دارویی، برخلاف شیمی آلی میتوان گروه کربوکسیلیک اسید را بیوایزوستر هیدروکسی ایزواکسازول در نظر گرفت چراکه پیوند دوگانه پای و استخلاف هیدروکسی در هردو ترکیب حفظ شده است.
- اثرات آگونیستی موسیمول این موضوع را نشان می دهد که وجود گروه هیدروکسی، برای داشتن اثرات کافی است و فرم یونیزه شده کربوکسیلیک اسید ویا اکسیژن با بار منفی، کمکی به اثربخشی نمیکند. تفاوت دیگر این ساختار با گابا، ریجید شدن ساختار به سبب وجود حلقه ایزواکسازول بوده و سبب میشود که برخلاف چرخش های آزادانه در ساختار گابا، این ترکیب ثابت در پیکربندی flat باقی بماند که نشان میدهد، در رسپتور گابا A، به سبب همین موضوع، احتمالاً ساختار flat

نقش اصلی اثربخشی را داشته و در مقابل، در رسپتور GABA_B، بواسطه عدم اثربخشی موسیمول، این ساختار زاویه‌دار گابا هست که نقش اصلی اثربخشی را دارد.

- ترکیب موسیمول، اثرات خواب‌آوری-آرام‌بخشی و افسردگی و توهم‌زایی نشان می‌دهد و بعنوان دارو-درمانی کاربردی ندارد و تنها در آزمایشات فارماکولوژیک استفاده می‌شود.
- ساختار موسیمول به دسته هیدروکسی ایزوکسازول، از لحاظ شیمیایی تعلق خواهد داشت. (برای نام‌گذاری حلقه، از اکسیژن شروع و گروه هیدروکسی در موقعیت ۳ قرار می‌گیرد.) آن شماره گذاری ۱ تا ۴ که ابتدا انجام دادیم صرفاً برای نشان دادن تقلید این ساختار از گابا بود.
- ترکیب پایین سمت راست، آگونیست اختصاصی دیگری برای گابا A به نام تیوموسیمول می‌باشد. از بیوایزواستر گوگرد در این ترکیب استفاده شده است که این ترکیب هم در آزمایشات فارماکولوژیک استفاده می‌شود.
- ترکیب بالا سمت راست، بتاهیدروکسی گامابوتیریک اسید و متابولیت فعال با اثرات پارشیال آگونیستی گابا بوده که بعنوان ضدتشنج در اروپا و ژاپن استفاده می‌شود. (FDA approved نیست) به تنهایی اثرات ضد تشنج قوی ندارد و به عنوان adjuvant treatment استفاده می‌شود.



Muscimol (from Amanita muscaria)
GABA A agonist



Thiomuscimol
GABA A agonist

displays sedative-hypnotic, depressant and
hallucinogenic psychoactivity

سایر گابا آگونیست‌هایی که دارای اثرات اختصاصی بر روی رسپتور A با ساختمان **flat** را مشاهده می‌کنید. در این ساختارها آمین آزاد هم در یک حلقه شش یا هفت عضوی ریجید شده که همچنان، اثربخشی مناسبی را نشان می‌دهد و مشاهده می‌شود که فاصله آمین و هیدروکسی همان ۴ کربن ثابت باقی‌مانده است.

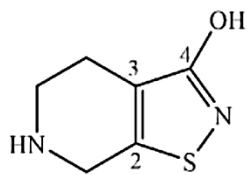
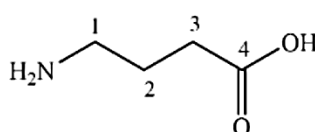
برای نامگذاری این دو ترکیب به روش زیر عمل می‌کنیم:

در ساختار پایین سمت چپ، دو حلقه هتروسیکل به شکل بی‌سیکلو مشاهده می‌شود و در نتیجه، معیار نام‌گذاری، قواعد بی‌سیکلوها (دو حلقه ای ها) و هتروسیکل‌هاست. در نامگذاری هتروسیکل‌ها در بی‌سیکلو، اولویت با حلقه‌ای است که تعداد نیتروژن بیشتری داشته باشد و در این ساختار، با توجه به برابر بودن تعداد نیتروژن، به سراغ شرط دوم که بزرگتر بودن حلقه می‌باشد می‌رویم و در نتیجه، اولویت و پایه نامگذاری با حلقه سمت چپ خواهد بود. در نتیجه، نام حلقه‌ی پیریدنی، در انتها قرار می‌گیرد و حلقه‌ای که

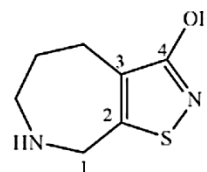
بعنوان استخلاف قرار میگیرد، حلقه ایزوتیازول میباشد. چون جای دو پیوند دوگانه خالی و ۴ اتم هیدروژن در موقعیتهای ۴ و ۵ و ۶ و ۷ قرار گرفته، در نتیجه باید در نامگذاری ذکر شوند. شماره گذاری را از اتمی که بیشترین عدد اتمی (یعنی گوگرد) دارد شروع و به سمتی که شماره کمتری به نیتروژن ها برسد پیش میبریم و در نهایت نام ترکیب بدست خواهد آمد. C به حلقه پایه برمیگردد و اعداد به حلقه استخلاف که طبق نامگذاری حلقه اول ۵ سپس ۴ می رسد. (نامگذاری تصویر اشتباه و نام درست ترکیب آورده شده است)



ترکیب دوم حلقه پایه آزپین هست و استخلاف هم ایزوتیازول (گوگرد) هست. تعداد زیادی پیوند دوگانه از ساختار آزپین حذف شد (تتراهیدرو). دوبارت شماره گذاری به صورت ۱-۲-۳ تا ۸ هست که در این خصوص این چنین بیان میشود که در ۵ و ۶ و ۷ و ۸ جای دو تا پیوند دو گانه خالی است (5,6,7,8-tetrahydro). در کربن ۴ هم یک هیدروژن اضافه دارد که به صورت 4H می آید. در ادامه هم 5,4-c می آید مجدداً به دلیل اینکه اول C به ۵ می رسد بعد به ۴ می رسد. (پیشنهاد میشود این قسمت را برای یادگیری بیشتر از تدریس استاد مشاهده شود).

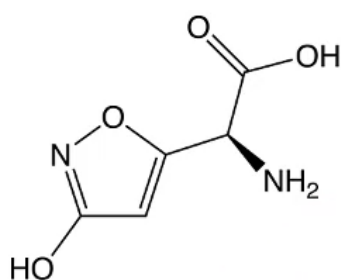


4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol



5,6,7,8-tetrahydro-4H-isothiazolo[5,4-c]azepin-3-ol

ایبوتنیک اسید (Ibotenic acid)



* Ibotenic acid : (s)-2-amino-2-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)acetic acid

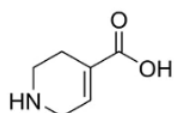
- این ترکیب یک آمین انتهایی دارد و چهارمین کربن، گروه ایمینی به جای کربونیل و یک گروه هیدروکسیل دارد. پس فاصله ها رعایت شده است.
- این ترکیب در آمانیتا موسکاریا (گونه ای قارچ) یافت شده و نکته جذاب اینکه نه تنها این ترکیب اثر آگونیست گابا و در واقع اثر مهارکنندگی ندارد، نوروتوکسین هست که اثرات تحریکی دارد و یک تحریک کننده غیر اختصاصی رسپتور گلوتمات است. ابتدای جلسه گفته شد گلوتمات جزء اسیدهای آمینه های به شدت تحریکی در اعصاب مرکزی هست. این کربوکسیلیک اسید اضافه ساختار باعث تقلیدی از گلوتمات می شود. به همین دلیل آگونیست غیر اختصاصی رسپتورهای گلوتمانیترژیک است و از همین رو اثر نوروتوکسیک دارد و در نتیجه یک آگونیست قوی NMDA و آگونیست ضعیف AMPA است. (AMPA و NMDA جز سیستم های تحریکی CNS هستند).

- وقتی ایبوتنیک اسید وارد بدن می‌شود، به صورت *in vivo* decarboxylate می‌شود، اسید را از دست می‌دهد و آن وقت به موسیمول تبدیل می‌شود که در واقع آگونیست GABA-A و آگونیست GABA- ρ است و برای GABA- ρ قبلاً عرض شد که زیر مجموعه‌ای از آگونیست‌های GABA-A به شمار می‌رود.

Isonipectic acid و Isoguvacine

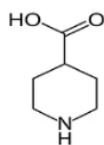
در ادامه بررسی ترکیبات آگونیست گابا این بار گروه کربوکسیلیک اسید را دست نخورده قرار دادند و زنجیره تا آمین را داخل حلقه بردند. ترکیبی که ملاحظه می‌شود یک ((تتراهیدروپیریدین کربوکسیلیک اسید)) است که یک اسم مصطلح عمومی دارد تحت عنوان ایزوگواکسین با یک پیوند دو گانه. ساختار سمت راست ایزونیپکوتیک اسید بوده و مشابه ساختار چپ می‌باشد فقط جای استخلاف‌ها جا به جا شده است و پیوند دوگانه ندارد. ملاحظه می‌شود که در هر دو ساختار آمین و اسید در موقعیت پارا هستند. هر دو ترکیب روی رسیپتور GABA-A اثر می‌کنند. که ایزوگواکسین آگونیست و ایزونیپکوتیک اسید، partial agonist است. پس آنچه که مشخص

است برای اثرگذاری روی رسیپتور گابا نیاز به زنجیره‌ی باز نمی‌باشد. حتی ساختار مسطح هم روی رسیپتور



Isoguvacine

GABA-A receptor agonist

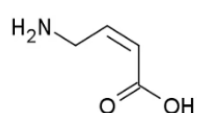


isonipectic acid

GABA-A receptor partial agonist

GABA-A اثر دارد ولی روی GABA-B اثر ندارد.

ترکیب بعدی در واقع خود گاباست که فقط یک پیوند دو گانه در زنجیر قرار گرفته که ساختار را به دو شکل سیس و ترانس (E و Z)



rigid می‌کند. ایزومر سیس اثر دارد و شکل سیس روی رسیپتور GABA-A و به

خصوص زیر گروه GABA-A ρ اثر می‌کند. در نتیجه GABA-A ρ مانند خود زیر

گروه GABA-A با rigid شدن کمتر مشکل دارد، در مقایسه با GABA-B.

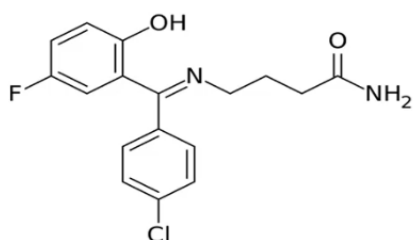
(Z)-4-Amino-2-butenic acid

progabide

ترکیب بعدی از آگونیست‌های گابا است. progabide پروگابید که آنالوگ گابا است.

(آنالوگ و پرودراگ) و بر رسیپتورهای GABA-A و GABA-B و GABA- ρ موثر است.

در واقع پرو دراگ است به این علت که ساختار ایمنی تعبیه شده که می‌دانیم این

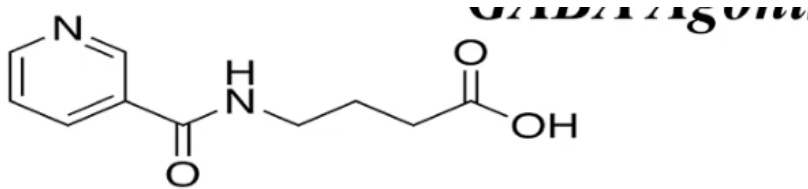


sاختار به راحتی می‌شکند و تولید آمین آزاد می‌کند. این طرف هم گروه کربوکسیلیک

اسید را به گروه کربوکسامید تبدیل شده که می‌تواند هیدرولیز شده و مجدد تولید کربوکسیلیک اسید کند. بنابراین ساختار یک

پرودرگ گابا است و حسن آن نسبت به گابا این است که به واسطه قرار گرفتن دو گروه بنزیل، ساختار لیپوفیل تر شده و عبورش از سد خونی مغزی BBB تسهیل شده و بنابراین می‌تواند با غلظت بالاتر و بهتر در اعصاب مرکزی حضور یابد و گابا آزاد کند و اثرات مختلف از جمله کاربرد در درمان صرع مورد تأیید قرار گرفته است.

Picamilon

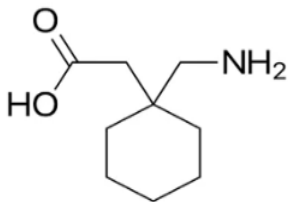


Picacmilon: Known as N-nicotinoyl-GABA.

پیکامیلون یک داروی مکمل در روسیه می‌باشد. از سد خونی مغزی می‌تواند عبور کرده و در اعصاب مرکزی هیدرولیز شود. به دو قسمت بعد از هیدرولیز تبدیل می‌شود یکی نیاسین که یک وازودیلاتور هست و برای

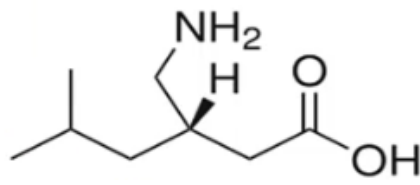
درمان میگرن از آن استفاده می‌شود و قسمت دیگر مجدداً تولید گابا می‌کند. پس با ۲ مکانیسم مختلف می‌تواند اثر ضد اضطراب و آرام بخشی داشته باشد. پس این ترکیب با توجه به اینکه هم نیاسین وازودیلاتور تولید و هم اثرات رهاسازی گابا دارد می‌تواند برای درمان میگرن به عنوان داروی مکمل استفاده شود.

➤ داروهای گاباپنتوئید

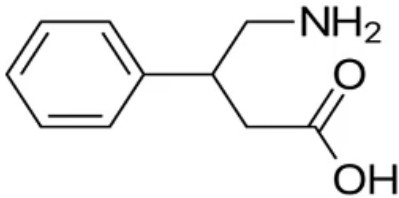


• دسته دیگری از داروها که دقیقاً مشتق شده از ساختار خطی گابا هستند. ترکیب روبرو گاباپنتین هست که خود گابا است و فقط به صورت اسپایرو سیکلو هگزیل به کربن بتا متصل شده است. و آزادی عمل ساختار گابا را دارد.

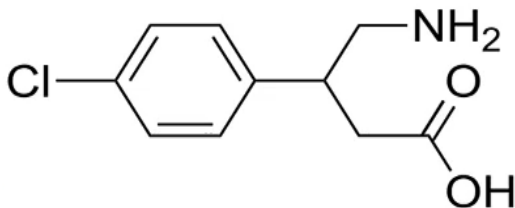
- در ابتدا که این ترکیب را سنتز کردند تصور می‌شد آگونیست گابا است اما واقعیت این است که این ترکیب اصلاً اثرات آگونیست گابا از خود نشان نمی‌دهد. روی کانال‌های سدیم هم اثر ندارد و به نظر می‌آید با مکانیسم ناشناخته احتمالاً با اثر کردن بر کانال‌های کلسیمی دارد اثرات مشابه گابا از خود نشان می‌دهد. چون معروف‌ترین داروی این دسته گاباپنتین هست آنها را داروهای مشابه گاباپنتین می‌گویند.
- این ترکیبات علیرغم اینکه دقیقاً مشتق شده از ساختار گابا است اما اثرات آگونیستی گابا را ندارند ولی مطالعات نشان داده که با مصرف گاباپنتین غلظت گابا در CNS دارد افزایش می‌یابد. شاید به صورت غیر مستقیم با جلوگیری از uptake گابا یا با مهار آزادسازی گلوتمات این ترکیب دارد اثرات خود را نشان می‌دهد.
- از این ترکیب برای کاربردهای مختلف از جمله صرع، دردهای نوروپاتیک، دردهای ناشی از هرپس و غیره ازش استفاده می‌شود. متخصصین مغز و اعصاب به خصوص امروزه داروهای گاباپنتینوئید را خیلی زیاد تجویز می‌کنند به خصوص برای افراد مسن و برای کنترل دردهایشان.
- این ترکیب از لحاظ کینتیکی دفع کلیوی دارد و متابولیسم کبدی ندارد و موجب القای آنزیم‌های کبدی هم نمی‌شود و بنابراین در واقع تداخل زیادی با سایر داروها ندارد.

pregabalin

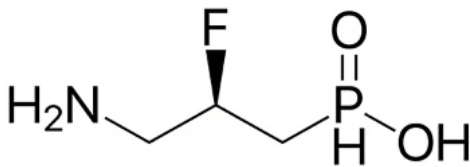
دارویی از خانواده گاباپنتینوئیدها که در اینجا بر خلاف حالت عادی ساختار گابای مستقیم نداریم و آمین آن بالا است. به جای سیکلوهگزان، ایزو بوتیل قرار گرفته است که دقیقا مثل گاباپنتین است فقط پوتنت تر است. از پرگابالین در صرع، دردهای نوروپاتی، فیبرومیالژیا، اضطراب و جلوگیری از میگرن استفاده می شود. در دوز های بال و مصرف طولانی مدت وابستگی به این دارو به وجود می آید اما در دوز های پایین این خطر کمتر است.

Phenibut

در این ترکیب در موقعیت بتا حلقه آروماتیک قرار گرفته است که باعث می شود ترکیب آگونیست GABA-B شود و روی CNS اثر می کند. بلاکر کانال های ولتاژی کلسیم می باشد و اثرات ضد اضطراب و ضد هیجان داشته و در انواع بیماری های عصبی کاربرد دارد.

Baclofen

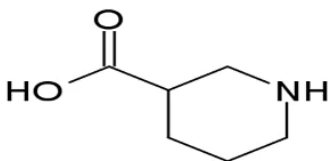
یک کلر در پارا قرار گرفته است. آگونیست گابا B است و شل کننده عضلانی و عمدتا مرکزی است.

Lesogaberan

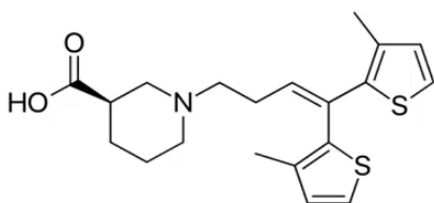
در ترکیب لزوگابران به جای کربوکسیلیک اسید، بیوایزواستر آن فسفریک اسید قرار گرفته است و فلوئور در موقعیت بتا قرار دارد. کاندیدا درمان GERD است و به نظر می آید روی گابا B اثر آگونیستی دارد، مکانیسم آن مشابه باکلوفن است.

GABA reuptake inhibitors ➤

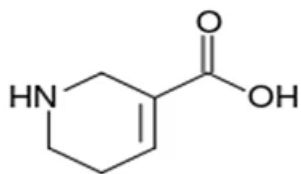
گابا بعد از آزاد شدن از سیناپس ها، uptake گابا اتفاق می افتد و به نورون های پیش سیناپسی باز می گردد که یا متابولیزه یا در وزیکول ها جمع آوری می شود.

Nipecotic acid**Nipecotic acid**

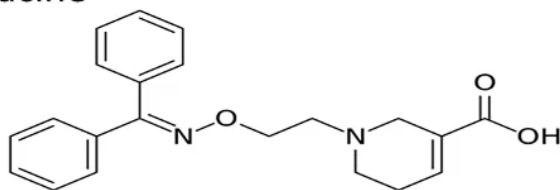
ساده ترین مهارکننده uptake گابا می باشد. برخلاف ایزونیپکوتیک اسید که آگونیست بود (و در حد چند لحظه گابا را زیاد می کند)، آمین در موقعیت بتا قرار گرفته است. فاصله فضایی آمین با کربوکسیلیک اسید تقریبا حفظ شده است. اثر مهار uptake دارد (برخلاف ایزونیپکوتیک اسید که آگونیست بود) و در حد چند لحظه گابا را زیاد می کند. این ترکیب چون خیلی پولار است به عنوان دارو کاربرد ندارد.

Tiagabine**Tiagabine**

با قرار دادن دو گروه تیوفن در انتهای زنجیره خطی آمین، پولاریته ترکیب قبل کم شده و از تیاگابین می توان به عنوان دارو استفاده کرد.

Guvacine

ترکیب Guvacine یک آلکالوئید است که از گیاه (nuts) جداسازی شده و براساس آن یک ترکیب به نام NNC-711 ساخته شد. شبیه نیکوتینیک اسید است اما یک پیوند دوگانه در حلقه اضافه شده است.

Guvacine**NNC-711**

ساختار دارو مشابه تیاگابین است فقط پیوند دوگانه اضافه شده است و مانند آن حلقه های لیپوفیل دارد و به عنوان ضد تشنج کاربرد دارد.

NNC-711**آنتاگونیست های گابا**

از آنتاگونیست های گابا در اوردوز داروهای آرام بخش استفاده می شود، هم چنین در بخش های حساسی از مغز که مربوط به حافظه و یادگیری هستند هم با تضعیف سیستم های مهار می ممکن است بتوانیم سیستم حافظه را تقویت کنیم. هم چنین ممکن است این ترکیبات را در بیماران سندروم داون یا بیمارانی با انواع دمانس های مغزی به کار برد.

PAM(positive allosteric modulator)

افینیتی را نسبت به GABA افزایش می دهند (مانند بنزودیازپین ها)

NAM(negative allosteric modulator)

برعکس PAM افینیتی را کم می کنند. این ترکیبات علی الخصوص بر روی رسپتور GABA A اثر می گذارند.

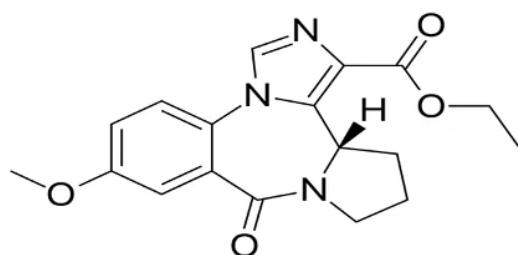
استفاده این مواد برای افرادی است که در حافظه و یادگیری مشکل دارند. برای افراد دچار سندرم داون هم استفاده می شوند.

هم چنین NAM هایی که بر روی ساب تایپ $\alpha 5$ کانال های یون کلر بتوانند اثر کنند، می توانند اثر درمانی داشته باشند. در غیر این صورت ممکن است باعث تشنج، اضطراب و ... شوند.

L-655,708

به عنوان آنتاگونیست بنزودیازپین شناخته میشود و در دسته NAM ها قرار میگیرد.

این ترکیب در ناحیه هیپوکمپ بر حافظه و یادگیری اثر می گذارد.





جلسه: ۱۲ - داروهای ضد صرع (آنتی اپی لپتیک)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۱۹
استاد: دکتر تهمینه اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: خشایار سرمدی، امیرمسعود علی همتی، عاطفه فراهانی	ویراستار: سارا شوری

داروهای ضد صرع

صرع بیماری ای مزمن با مجموعه ای از علائم ناهمگون با مشخصه حملات تشنجی عود کننده است. تشنج حاصل اختلال در عملکرد طبیعی مغز و ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون های مغزی است؛ علل تشنج عبارتند از: عفونت، تومور، ضربه مغزی و ... یا حتی اختلال زمینه ای متابولیک مانند هایپوکلسمی. صرع ناشی از پتانسیل عمل های انفجاری است. می تواند علت های مختلف مانند عفونت، ضربه، تب (تب بالای ۴۰ درجه در کودکان زیر ۶ سال میتواند موجب تشنج های ماندگار بشود و در عملکرد طبیعی مغز یک اختلال ایجاد کند) و ... دارد. معمولاً علامت مشترک انواع صرع، تشنج است. برای جلوگیری از صرع، مکانیسم های زیر را داریم. (برای جلوگیری از صرع، باید از تحریک اضافی نورون ها جلوگیری کنیم؛ در نتیجه باید سلول را هایپرپلاریزه کرده و سیستم های مهاری CNS را تقویت کنیم):

مکانیسم اثر ترکیبات ضد صرع:

(۱) تقویت جریان های گابائریژیک (GABAergic)

(۲) کاهش جریان های تحریکی (گلوتاماتریژیک)،

(۳) تعدیل جریان های یونی: کانال های یونی وابسته به ولتاژ: سدیم، کلسیم و پتاسیم که این تعادل وابسته به گرادیان غلظت است. ما باید تلاش کنیم که سلول هایپرپلاریزه شود. زیرا تشنج نتیجه به هم خوردن تعادل کاتیونی و آنیونی سلول، به نفع کاتیون ها است. عبور یون ها از طریق کانال های یونی است و در صورت باز شدن از طریق گرادیان غلظت هدایت می شوند. (افزایش ورود کاتیون به سلول: دیپلاریزه شدن. خروج کاتیون از سلول: هایپرپلاریزه شدن).

در سیستم گابائریژیک در رسپتور $GABA_A$ که در جلسه مربوطه صحبت شد، بخشی از کانال یون کلرید هست که در صورت باز شدن، یون کلرید بر اساس گرادیان غلظت وارد سلول شده و سلول هایپرپلاریزه شده و از صرع جلوگیری می کند. همینطور غلظت کلسیم و سدیم خارج سلول بیشتر است که باعث ورود این دو کاتیون از طریق کانال ها خواهیم داشت و سلول تحریک می شود. پس مهم ترین اعمال باز کردن کانال کلری و بستن کانال کلسیمی و سدیمی است. همینطور پتاسیم داخل سلول از بیرون سلول بیشتر است و باز کردن آن (خارج شدن پتاسیم از سلول) هم جزو مسیر درمانی ماست.

کانال یون سدیم وابسته به ولتاژ:

کانال های یون سدیم معمولاً در نورون های پیش سیناپسی گلوتاماتی (تحریکی) هستند و معمولاً در یکی از ۳ حالت زیر قرار دارند.

- **Active:** کانال باز است و بر اساس گرادیان غلظتی سدیم وارد سلول شده و سلول تحریک می شود.

- **Non-active:** کانال فعال نیست ولی می‌تواند باز شود.
- **Inactive:** یعنی کانال آگاهانه بسته است و در اثر تحریک هم باز نمی‌شود. هدف ما قرار دادن کانال در این حالت است. داروهای ضد صرع، کانال سدیم را حالت **inactive** نگه می‌دارند. مثال: فنی‌توئین، کاربامازپین، لاموتریژین (همان لاموتریجین)

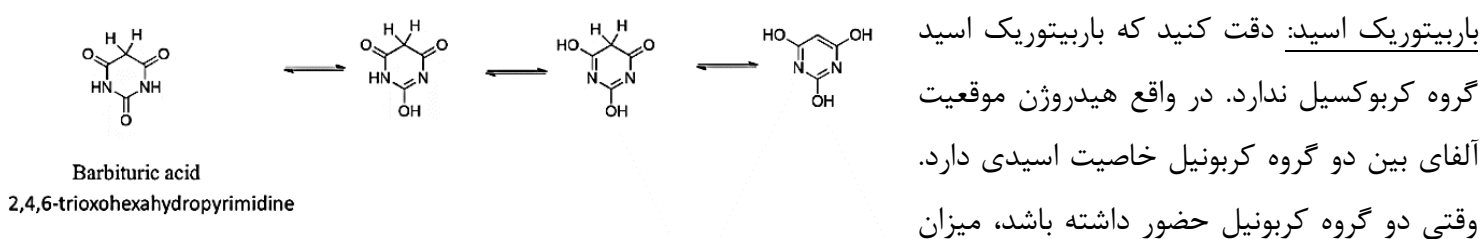
کانال یون کلسیم وابسته به ولتاژ:

باز بودن این دسته از کانال‌ها و جریان کلسیم به سلول‌های عصبی مغز نیز می‌تواند منجر به دیپلاریزاسیون و بروز صرع شود. با غیرفعال کردن این کانال‌ها می‌توانیم به درمان صرع کمک کنیم. داروهای موثر بر هر کدام از کانال‌ها:

- **L-Type Ca Channel:** گاباپنتین و پیرگابالین
- **T-Type Ca Channel:** زونیسوماید، اتوسوکسماید

باربیتورات‌ها Barbiturates:

اولین دسته از ترکیبات ضد صرع هستند. این خانواده نشأت گرفته از ترکیب باربیتوریک اسید هستند. تا دهه ۶۰ قرن بیستم، خانواده باربیتورات‌ها به عنوان خواب‌آورها و آرامبخش‌های بسیار پرمصرف و پرتطرفدار بودند. ایراد بزرگ آنان رابطه خطی و صعودی **dose response** است. یعنی با افزایش دوز قدرت اثر آنان زیاد می‌شود. از اثر خواب‌آوری شروع شده، سپس کاهش اضطراب، عدم تمرکز، ناآگاهی، نهایتاً کما و مرگ ناشی از **arrest** قلبی یا تنفسی در اثر **Overdose** آنان. همه این‌ها باعث شد محبوبیت باربیتورات‌ها را کاهش دهد و راه را برای کشف و ساخت داروهای جدیدتر در دسته ضد تشنج، ضد اضطراب و خواب‌آور و آرامبخش باز کند. ریسک **mortality** حاصل از خودکشی با باربیتورات‌ها بسیار زیاد است!



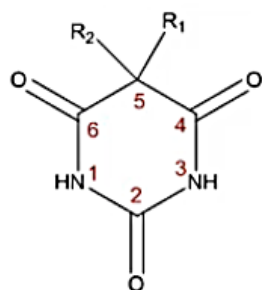
کشدگی الکترون از دو سمت افزایش یافته و خاصیت اسیدی ترکیب به شدت افزایش می‌یابد. در صورت وجود هر دو هیدروژن اسیدی در ساختار باربیتوریک اسید، توتومری آن کامل شده و به یک حلقه آروماتیک **pyrimidinetriol** (پریمیدین تری‌ال که سمت راست قرار گرفته) تبدیل می‌شود. همانطور که می‌بینید ابتدا نیتروژن جفت غیر پیوندی خود را با کربن کربونیل پایین به اشتراک گذاشته و پیوند یگانه **C-O** با اکسیژن بار منفی می‌سازد. **O** هم جبرانی **H** آن را می‌گیرد و بقیه فرآیند مشخص است. ساختار نهایی دیگر باربیتوراتی نیست و ضد تشنج هم نیست. توتومر آروماتیک باربیتوریک اسید آن قدر بخاطر آروماتیک بودن پایدار هست که به حالت اول باز نمی‌گردد. به همین دلیل بهتر است این گروه را باربیتورات‌ها خطاب کنیم و نه باربیتوریک اسیدها. (یعنی هیچ هیدروژن اسیدی نباید در ساختار وجود داشته باشد تا در **SAR**، این توتومری به طور کامل رخ ندهد.)

فرق توتومری و رزونانس: در رزونانس فقط پیوندهای دوگانه جابجا می‌شوند ولی در توتومری همراه با جابجا شدن پیوند دوگانه اتم هیدروژن هم جابجا می‌شود. توتومری فرایندی برگشت پذیر است اما دقت شود که بستگی دارد ترکیب در چه حالتی پایدار باشد.

Barbiturates SAR

شماره گذاری از هترواتم‌ها انجام شده به طوری که بلافاصله به هترواتم بعدی برسد.

هترواتم نیتروژن و گروه‌های کربونیل بخش پایه ساختار باربیتورات‌ها هستند.



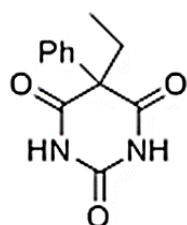
موقعیت ۱ و ۳: حداقل یکی از دو موقعیت باید هیدروژن داشته باشد. اگر هر دو استخلاف آلکیل داشته باشند ترکیب کلا بی اثر می شود. برای شروع اثر باید نیتروژن آلکیل شده در بدن *dealkylate* (دآکیل) شده تا به صورت NH آزاد در آید. گروه آلکیل کوچک همچون متیل هم کافیت که منجر به افزایش لیپوفیلیسیته، افزایش قدرت و تسریع شروع اثر می شود.

موقعیت ۲: اگر اکسیژن را با گوگرد عوض کنیم، بخاطر شعاع اتمی بزرگتر ترکیب را لیپوفیل تر کرده تا بهتر از BBB عبور کند، شروع اثر سریع تر و قدرت اثر بیشتر می شود. البته مدت اثر و نیمه عمر هم کوتاه تر خواهد بود؛ چون سریع تر هم خارج می شود (به همان سرعتی که وارد شده بود)

موقعیت ۵: همانطور که گفتیم، R_1 و R_2 هیچ کدام اصلا نباید هیدروژن باشند. زیرا حتی وجود یک هیدروژن ترکیب را به حالت آروماتیک غیر فعال تبدیل خواهد کرد. هرچقدر مجموع تعداد کربن‌های دو استخلاف بیشتر شود ترکیب لیپوفیل تر، سریع‌الاثتر، کوتاه مدت تر و قدرت اثر بیشتر می شود. مثلا استخلاف فنیل در این موقعیت مناسب خواهد بود. شرایط:

- اگر ۷ تا ۹ کربن باشد و همزمان گوگرد داشته باشیم، ترکیب **Ultra-short acting** می شود (در حد ثانیه) بنابراین می توان به عنوان بیهوش کننده از آن استفاده کرد. (رجوع شود به جزوه مبحث بیهوش کننده‌ها)
- اگر ۷ تا ۹ کربن داشته باشیم ولی گوگرد نداشته باشیم، ترکیب کوتاه اثر و نیمه عمر کمتر از ۲ ساعت خواهد بود.
- اگر ۶ یا ۷ کربن باشد مدت اثر آن متوسط است.
- اگر کمتر از ۶ تا باشد طولانی اثر می شود. همچنین دقت کنید اگر یکی از این استخلاف‌ها گروه فنیل باشد، بخاطر سه پیوند دوگانه با رزونانس فوق العاده که شکل اوربیتال مولکولی (ابر الکترونی) آن مثل نان ساندویچی در بالا و پایین سطح استخلاف است ۶ کربنه حساب نمی شود. (سه کربنه حساب می شود)

فنوباربیتال Phenobarbital



- قدیمی ترین داروی ضد صرع بین ضد صرعی موجود است.
- **مکانیسم:** این داروها **GABA modulator** هستند. اتصال دارو به رسپتور خود، سبب تغییر آلوستریک در ساختار رسپتور شده و **affinity** گابا را نسبت به رسپتورش افزایش می دهد ← طولانی تر بازماندن کانال کلر ←

تضعیف و کاهش پتانسیل عمل‌های انفجاری ← انسداد پاسخ گلوتمات با اثر بر AMPA

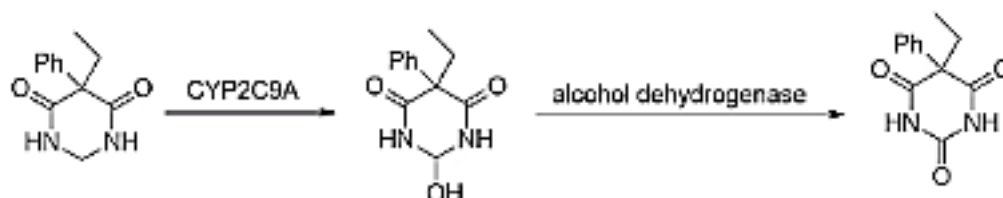
- **عوارض جانبی:** هیرسوتیسم، القا انزیم‌های کبدی و هایپرپلازی لثه
- **تداخلات:** عارضه جانبی القا انزیم‌های کبدی سبب ایجاد تداخل با سایر داروهای بیمار خواهد شد. اما از این خاصیت می توان در درمان استفاده کرد. می دانیم که بیماری kernicterus (زردی) در نوزادان به علت کامل نبودن متابولیسم و فعالیت طبیعی

کبد ایجاد می‌شود. بیلی روبین که یکی از ضایعات مهم بدن است باید توسط کبد متابولیزه شود؛ اما در بیماران مبتلا به زردی، کبد توانایی متابولیزه کردن بیلی روبین را ندارد. در نتیجه سطح بیلی روبین خون از حد مجاز بالاتر رفته و توانایی عبور از سد خونی مغزی و رسوب روی سلول های عصبی را پیدا می‌کند که سبب عوارض برگشت ناپذیر مغزی و عقب افتادگی ذهنی در نوزادان می‌شود. بنابراین سطح بیلی روبین خون نوزاد باید دائم بررسی شود. برای درمان نوزادان دارای زردی را زیر نور لامپ UV قرار می‌دهند و پیش از آن مقدار کمی باربیتورات به علت القای آنزیم های کبدی به نوزاد می‌دهند تا توانایی تجزیه‌ای آنزیم های کبدی افزایش یابد.

- در ساختار فنوباربیتال، در استخلاف R1 و R2 فنیل و اتیل قرار گرفته است. ایراد فنوباربیتال کاهش سطح تمرکز و یادگیری و افزایش خواب آلودگی با مصرف این داروهاست که با معرفی داروهای جدید ضد صرع مقبولیت آن‌ها کاهش یافت. هدف درمانی داروهای ضد صرع کاهش تشنج بیمار است اما نباید هوشیاری، یادگیری و تمرکز بیمار نیز دچار اختلال شود و در روند فعالیت های روزانه شخص (رانندگی، مطالعه و...) تداخل ایجاد کند.

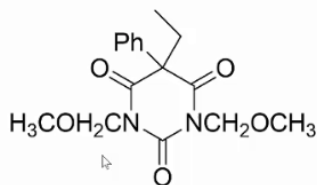
Primodone (پریمیدون)

- ساختار: گروه کربونیل موقعیت ۲ حذف شده است. می‌دانیم که برای بروز اثر ضد تشنج به ساختار کامل شامل سه گروه کربونیل و دو گروه آمین نیاز داریم. به همین علت این ترکیب در حالت *in-vitro* موثر نیست. با مطالعات انجام شده فعالیت این ترکیب در محیط *in-vivo* به عنوان پرودراگ فنوباربیتال نشان داده شده است که در بدن با حضور آنزیم های سیتوکروم، گروه هیدروکسی در موقعیت ۲ قرار می‌گیرد و سپس با اثر آنزیم الکل دهیدروژناز گروه هیدروکسی به کربونیل تبدیل می‌شود و فنوباربیتال با اثرات درمانی خود ایجاد می‌شود.



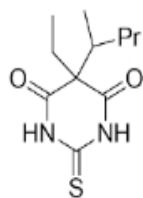
Etobarb (اتوبارب)

این ساختار هم نشات گرفته از ساختار فنوباربیتال می‌باشد. یکی از شروط خاصیت ضدصرع، این است که بین دو آمین یکی به صورت NH در ساختار قرار گرفته باشد. اما در ترکیب اتوبارب هر دو آمین به صورت آلکیل وجود دارند. پس یک پرودراگ محسوب می‌شود و در محیط *in-vitro* بی اثر است، اما در محیط *in-vivo* ساختار متابولیزه می‌شود و یکی از ساختار های متوکسی متیل خود را از دست می‌دهد و تبدیل به الکل -NCH₂OH می‌شود، این الکل اکسید شده و تولید کربوکسیلیک اسید می‌کند که نهایتاً دیکربوکسیله شده و جدا می‌شود. به این ترتیب -NH آزاد را خواهیم داشت که اثر بخشی لازم را دارد.

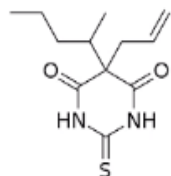


طبقه بندی باربیتورات ها:

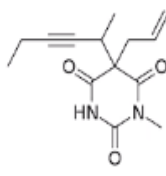
۱- بسیار کوتاه اثر (Ultra-short acting): شروع اثر در حد ثانیه و مدت اثر نیم ساعته دارند که کاربرد درمانی آن در بیهوشی است. مختص بیهوشی به علت اثر کوتاه این داروها، می‌تواند زمان شروع و توقف بیهوشی را کنترل کند. سه داروی تیوپنتال، تیامیلال



Thiopental

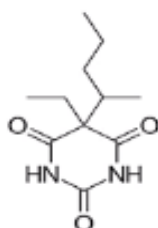


thiamylal

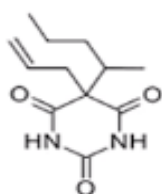


methohexital

و متوهگزییتال از این خانواده هستند. در تیوپنتال و تیومیلال تعداد کربن ها (به ترتیب ۷ و ۸ عدد) زیاد است و حضور گروه تیوکتون در ساختار سبب افزایش لیپوفیلیسیته ترکیب می شود. در ساختار متوهگزییتال گروه تیوکتون نداریم اما همچنان تعداد کربن ها (۹ عدد) زیاد است. پس به طور کلی داشتن ۷-۹ کربن به خصوص همراه گروه تیوکتون ترکیب را بسیار کوتاه اثر می کند.



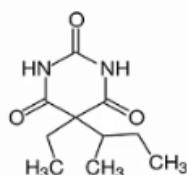
Pentobarbital



secobarbital

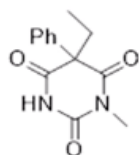
۲- کوتاه اثر (Short acting): مدت اثر کمتر از چهار ساعت و به طور نرمال دو ساعته دارند. کاربرد درمانی آن ها در القا خواب است. مشکل بی خوابی حالت های مختلفی دارد. اما در بیمارانی که مدت زمان زیادی طول می کشد تا به خواب بروند، ترکیبات کوتاه اثر مانند پنتوبارییتال و سکوبارییتال اثر خوبی دارند؛ زیرا در شروع خواب به فرد کمک می کنند و و به دلیل

مدت اثر کوتاه، اثرات خواب آلودگی در طول روز ایجاد نمی کنند. ساختار این ترکیبات دارای تعداد کربن های کمتری (۷ عدد) است و به جای گروه تیوکتون سه گروه کربونیل نرمال دارند. (به همین علت نیمه عمر آن از دسته قبلی بیشتر است)

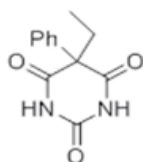


butabarbital

۳- متوسط اثر (Intermediate acting): مدت اثر ۴ الی ۵-۶ ساعته دارند.



Mephobarbital

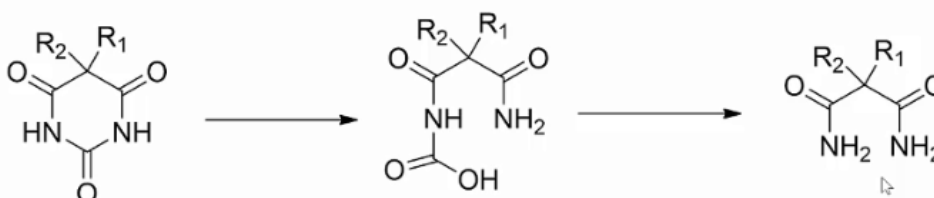


phenobarbital

۴- طولانی اثر (Long acting): نیمه عمر بالای هشت ساعت دارند که از اثرات ضد-تشنج و ضد-صرع آن ها استفاده می شود. مهمترین ترکیبات این دسته فنوبارییتال و منوبارییتال هستند. تفاوت ساختاری منوبارییتال با فنوبارییتال در داشتن استخلاف متیل روی یکی از نیتروژن ها می باشد.

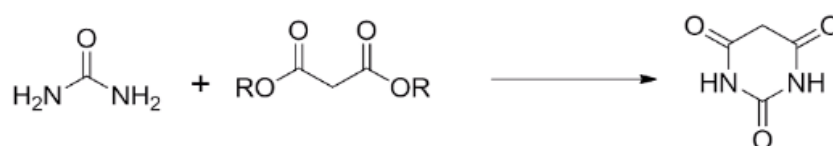
متابولیسم باربیتورات ها:

با حذف کربونیل بین دو آمین متابولیزه می شوند و یک ساختار دی آمید خطی ایجاد می شود که بی اثر است.



سنتز باربیتورات‌ها:

از یک آلفا گاما دی استر به همراه اوره ساختار پایه باربیتورات‌ها سنتز می‌شود. می‌دانیم که آمین به گروه کربونیل تمایل دارد. بنابراین جفت الکترون ناپیوندی اوره به کربونیل استر حمله می‌کند و پیوند پای باز می‌شود، اما به علت وجود ترک شونده، پیوند پای برمی‌گردد و مولکول الکوکسی را خارج می‌کند. زمانی که یک طرف اتصال ایجاد شد، آمین انتهای دیگر اوره به استر حمله می‌کند که این واکنش که درون مولکولی است و سریع‌تر از واکنش اول انجام می‌شود. چراکه وقتی دو مولکول نزدیک هم هستند، شانس برخورد آن‌ها بسیار بیشتر است. حال از آن جایی که هیدروژن‌های موقعیت ۵ حلقه بسیار اسیدی هستند، می‌توانیم با ایجاد یک محیط بازی هیدروژن را حذف کنیم و با اضافه کردن آلکیل هالید به محیط واکنش مورد نظر را انجام داده و یک استخلاف الکیلی در موقعیت ۵ ایجاد کنیم. هم چنین می‌توان از ابتدا دی استری را انتخاب کرد که استخلاف مورد نظر را داشته باشد.



هیدانتوئین‌ها Hydantoins:

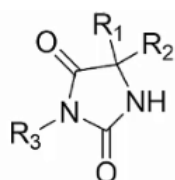


محققان در حین ایجاد تغییرات در ساختار باربیتورات‌ها، برای رسیدن به ترکیبات ضد تشنج جدید، با حذف یکی از گروه‌های کربونیل و تبدیل حلقه شش عضوی به پنج عضوی به ساختار جدیدی رسیدند که یک imidazolidinedione است و هیدانتوئین نام دارد. در

مورد نام گذاری آن می‌توان گفت که یک حلقه پنج ضلعی، غیر آروماتیک و حاوی نیتروژن که به صورت یک در میان قرار گرفته‌اند، امیدازولیدین نام دارد و به این ساختار دو گروه کربونیل متصل است. به همین علت ایمیدازولیدین دی اون نامیده می‌شود.

در این خانواده تقریباً مانند دسته قبلی، کل ساختار برای بروز اثر ضروری است و می‌توانیم یکی از نیتروژن‌ها را آلکیله کرده یا در موقعیت‌های R1 و R2 استخلاف قرار دهیم.

Phenytoin (فنی توئین):



phenytoin: R₁= R₂= Ph, R₃= H

- بعد از باربیتورات‌ها، در سال ۱۹۳۸ ترکیبات فنی توئین به عنوان قدیمی ترین ترکیبات ضدصرع و غیر خواب آور وارد بازار دارویی شدند بسیار مورد استقبال قرار گرفتند زیرا عارضه خواب آوری

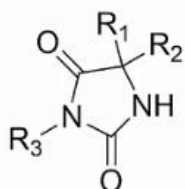
باربیتورات‌ها را که در فعالیت روزمره افراد تداخل ایجاد می‌کرد، نداشتند.

- فنی توئین یکی از معروف ترین داروهای خانواده هیدانتوئین‌ها است. استخلاف R1 و R2 هر دو فنیل هستند و استخلاف R3 هیدروژن است. الزامی برای وجود آلکیل روی یکی از نیتروژن‌ها وجود ندارد اما در صورت وجود آن، لیپوفیلیته افزایش یافته و متعاقب آن سرعت عبور از BBB و سرعت اثر ترکیب افزایش می‌یابد.

- فنی توئین در درمان صرع absence و صرع tonic-clonic موثر است.

- با حذف گروه کربونیل در هیدانتوئین‌ها مکانیسم به کلی تغییر کرده به طوری که باربیتورات‌ها روی کانال یون کلراید اثر می‌گذارند در حالیکه هیدانتوئین‌ها با اثر بر کانال سدیم وابسته به ولتاژ آن را در حالت inactive نگه می‌دارند.
- عوارض جانبی هیدانتوئین‌ها بیشتر از باربیتورات‌ها است؛ اما نکته مثبت آن‌ها عارضه خواب آوری کمتر است. پس به طور کلی فنی توئین عارضه بیشتری از فنوباربیتال دارد.
- عوارض جانبی: آنمی مگالوبلاستیک، هیرسوتیسم، هایپرپلازی لثه، دوبینی و تراتوژنیسیته

Mephenytoin, Ethotoin (مفنی توئین و اتوتوئین):



mephenytoin: $R_1=Ph$, $R_2=Et$, $R_3=Me$

ethotoin: $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=Et$

- دو داروی دیگر از خانواده هیدانتوئین‌ها هستند. در ساختار مفنی توئین استخلاف R_1 و R_2 یکی فنیل و دیگری اتیل است و در اتوتوئین استخلاف R_1 و R_2 یکی فنیل و دیگری هیدروژن است.
- در باربیتورات‌ها هیچ یک از استخلاف‌های R_1, R_2 نمی‌توانستند هیدروژن باشند که این محدودیت درمورد هیدانتوئین‌ها وجود ندارد و وجه تمایز ساختار هیدانتوئین با باربیتورات‌ها به حساب می‌آید. البته لازم به ذکر است که در هیدانتوئین‌ها زمانی که R_1 یا R_2 هیدروژن هستند، R_3 باید آلکیل باشد تا ترکیب تعداد کربن مورد نیاز را برای لیپوفیلیسیته داشته باشد تا بتواند از BBB عبور کند. برای مثال در ترکیب اتوتوئین R_3 اتیل است که کمبود کربن R_2 را جبران می‌کند.
- زمانی که استخلاف R_1, R_2 یکی استخلاف بزرگ و دیگری کوچک باشد بیشتر از زمانی که هر دو استخلاف حجیم باشند، سبب عارضه خواب آوری می‌شود.

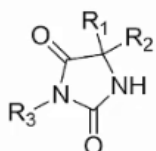
مزیت هیدانتوئین‌ها:

مزیت مهم Hydantoin‌ها این است که بر انواع تشنج و صرع موثرند و هنوز هم کم و بیش به عنوان داروی ضد تشنج کاربرد دارند.

ایراد هیدانتوئین‌ها:

- ۱- ایراد فارماکوکینتیکی: حلالیت کم در آب و در نتیجه جذب نامنظم دارند.
- ۲- تداخلات زیاد دارویی به دلیل تاثیر بر آنزیم‌های کبدی (در نتیجه می‌توانند متابولیسم داروهای دیگر را تحت تاثیر قرار دهند) و همین طور پروتئین بایندینگ بالا دارند.
- ۳- تاثیر بر ریتم قلب و بروز عوارض قلبی عروقی
- ۴- هایپرپلازی لثه

فس فنی توئین (fosphenytoin):

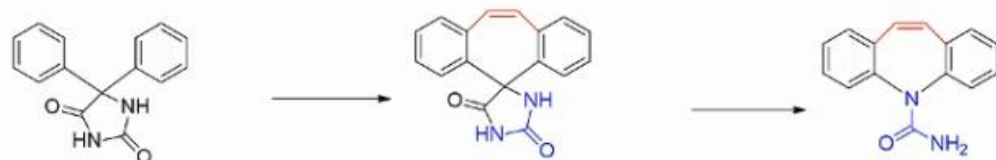


fosphenytoin: $R_1=R_2=Ph$, $R_3=CH_2-O-P(=O)(ONa)_2$

- برای جبران حلالیت کم این دسته داروها در آب، داروی فس فنی توئین را طراحی و تولید کرده‌اند که استر فسفات فنی توئین است. گروه‌های R_1 و R_2 آن شبیه فنی توئین هستند ولی گروه R_3 یک گروه به شدت پولار است که باعث می‌شود ترکیب محلول در آب باشد و به فرم تزریقی تجویز شود. گروه پولار در پلاسما از مولکول جدا شده و فس فنی توئین به فنی توئین تبدیل می‌شود. (پرودراگ)

طراحی داروی کاربامازپین (Carbamazepine):

کاربامازپین یک داروی ضد تشنج است که کاربردهای دیگری هم دارد. طراحی این دارو از فنی توئین شروع شد و دو مرحله داشت. یکی از راهکارهای محققین برای طراحی داروهای جدید این است که گروه‌های آزاد را که حول پیوند یگانه چرخش کانفورمیشنی دارند rigid (ثابت) می‌کنند یا بالعکس، یعنی گروه‌های rigid را آزاد می‌کنند تا چرخش کانفورمیشنی داشته باشند.

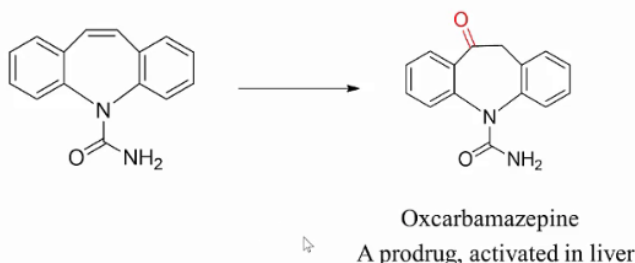


در مورد فنی توئین در مرحله اول حلقه‌های فنیلی که آزاد بودند و می‌توانستند نسبت به هم در زوایای مختلفی قرار بگیرند را با یک اتصال

وینیلی به هم متصل کردند. در این حالت دو فنیل تقریباً (نزدیک به مسطح و با یک زاویه باز) در یک صفحه ثابت می‌شوند.

سپس در مرحله دوم آمدند و حلقه اسپرو پایینی (ایمیدازولیدینی) که سنتز را پیچیده میکرد بررسی کردند و دریافتند که گروه عاملی مهم و موثر در آن بخش اورئیدی است (دو تا NH متصل به یک کربونیل). پس یک گروه اورئیدی را هم جایگزین اسپرو کردند و در نهایت کاربامازپین ساخته شد. این ترکیب با اتصال به کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ، آن‌ها را در حالت inactive نگه داشته و به این ترتیب اثرات ضد تشنجی خود را نشان می‌دهد.

Oxcarbazine یا Oxcarbamazepine (اکسکاربازپین):



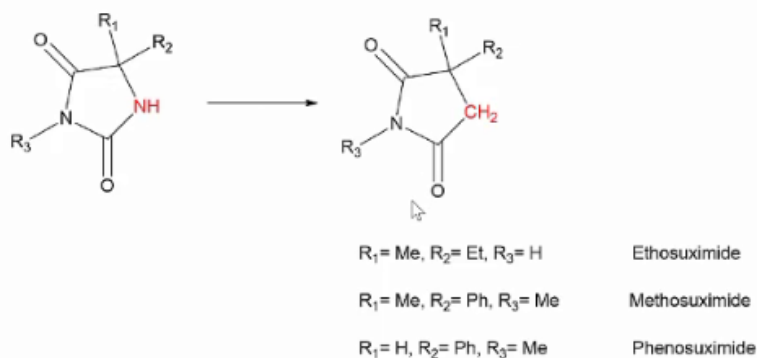
در راستای کاهش عوارض جانبی کاربامازپین محققان بررسی کردند و متوجه شدند که پیوند دوگانه‌ای که بین دو حلقه و در پل وینیلی وجود دارد، مستعد حمله نوکلئوفیل‌ها و همچنین مستعد تبدیل شدن به اپوکسید (که خود یک آنالیت فعال و مخرب است) است. هر چند این پیوند به رزونانس دو حلقه فنیلی کمک می‌کند اما تاثیرش چندان چشمگیر نیست زیرا خود دو حلقه فنیل دارای رزونانس قوی

هستند. همچنین بخشی از عوارض کاربامازپین را به وجود این پیوند دوگانه ربط می‌دادند. بعد از بررسی استخلاف‌ها و حالات مختلف، به اکسکاربازپین رسیدند که با حفظ اثر کاربامازپین، موجب بروز اثرات جانبی کمتر می‌شود. این ترکیب یک پرودراگ است و در کبد به کاربامازپین تبدیل می‌شود.

خانواده Succinimide ها:

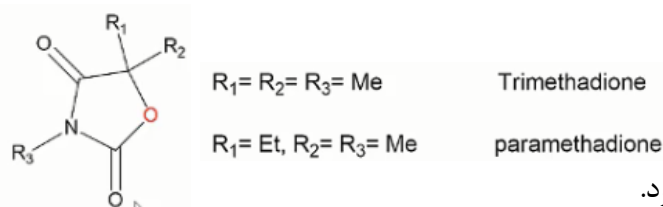
ساختار سوکسینیک اسید را از مبحث سیستم گابائترژیک به یاد دارید. سوکسینیک اسید یک زنجیر ۴ کربنه دارد که دو کربن انتهایی به دو گروه کربوکسیلیک اسید متصل هستند. تبدیل سوکسینیک اسید به ایمید (گروهی که در آن یک N از دو طرف با دو گروه کربونیل تشکیل آمید داده) به وسیله واکنش دادن آن با آمین، صورت می‌گیرد (سوکسینیمدها). تفاوت سوکسینیمدها با هیدانتوئین‌ها فقط در یک اتم N است. در هیدانتوئین‌ها در حلقه ۵ ضلعی ۲ تا N داریم. اما در سوکسینیمیدها اتم N ای که از یک طرف به کربونیل و از طرف دیگر به کربن Sp^3 متصل بوده را با CH_2 جایگزین کرده‌اند.

- به صورت اختصاصی در درمان صرع Absence کاربرد دارند.
- عوارض جانبی خیلی کمتری نسبت به هیدانتوئین‌ها دارند.
- بر کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ ضعیف T-type اثر می‌گذارند.
- در تصویر سه دارو از این خانواده و تفاوتشان در استخلاف‌ها را مشاهده می‌کنید. (اتوسوکسیماید، متوسوکسیماید و فنوسوکسیماید)



- در این دسته از ترکیبات محدودیتی برای آلکیل شدن هر دو R_1 و R_2 وجود ندارد. فقط در خانواده باربیتورات‌ها هر دو استخلاف نباید هیدرون باشند. هم چنین در مورد آلکیل شدن نیتروژن نیز محدودیتی در این دسته وجود ندارد.

خانواده Oxazolidinone ها:



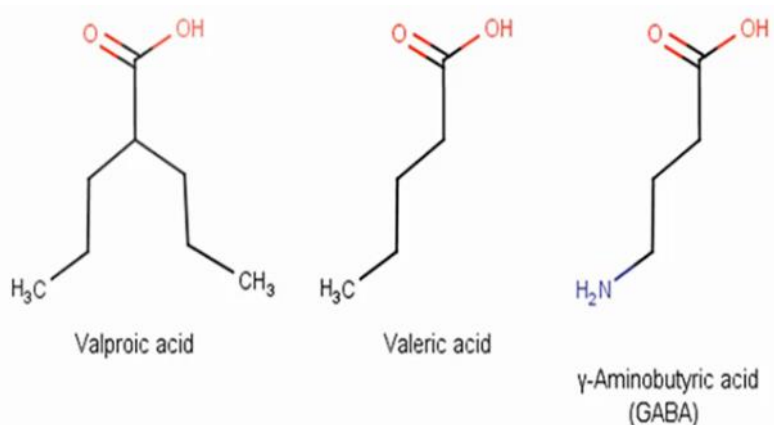
- اسم دقیق تر آن‌ها Oxazolidindione است.

اگر حلقه ۵ ضلعی داخل شکل را آروماتیک فرض کنیم نام آن Oxazol می‌شود. چون آروماتیک نیست نام آن Oxazolidine می‌شود.

- چون دو گروه کربونیل به آن متصل است نام نهایی ترکیب می‌شود Oxazolidin-dione که به Oxazolidinone هم اکتفا می‌کنند.

- در اوایل دهه ۵۰ میلادی با تغییرات بیوایزوستری روی هیدانتوئین‌ها وارد بازار شدند. (همانطور که مشاهده می‌کنید تفاوت آن با هیدانتوئین‌ها جایگزین شدن N متصل به یک کربونیل با O است.) به دلیل بروز عوارض جانبی زیاد و پس از ورود سوکسینیمیدها از بازار جمع شد.

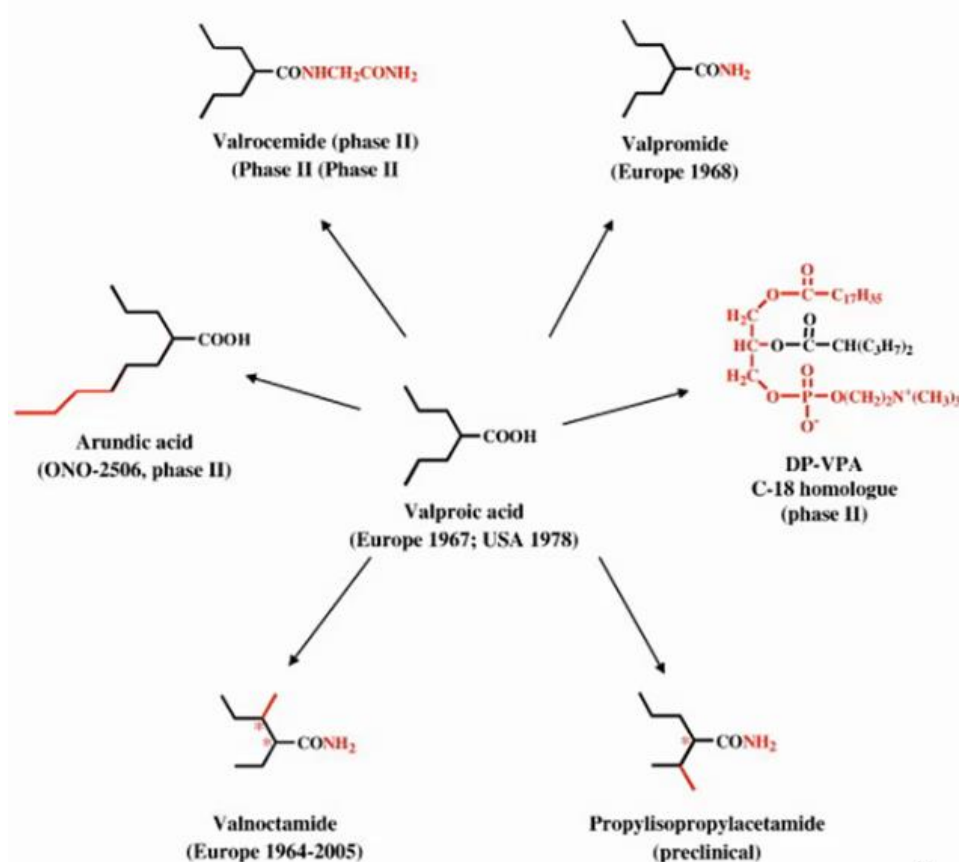
خانواده Valproate ها:



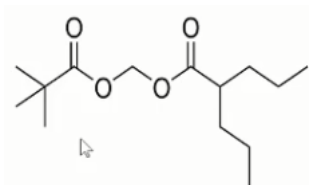
- همانطور که مشاهده می‌کنید Valeric acid ب بیوایزوستری از GABA است و به دلیل شباهت ساختاری که دارند، اثر ضد تشنجی دارد. والریک اسید یک اسید چرب ۵ کربنه است. (کربوکسیلیک اسیدی که زنجیره کربنی‌اش طولانی شده و لیپوفیل است را اسید چرب می‌گویند).
- در کل اسیدهای چرب ۵ تا ۸ کربنه اثرات ضد تشنج دارند.

والپروئیک اسید (Valproic acid):

- طی تحقیقات و با شاخه دار کردن زنجیره کربنی والریک اسید، به اسید چرب ۸ کربنه Valproic acid رسیدند که اثرات ضد تشنجی خوبی داشت و همچنین به دلیل اینکه زنجیره کربنی طولانی تر شده بود لیپوفیلیسیته و تمایل به بافت چربی ترکیب هم زیاد شده و نیمه عمرش هم افزایش پیدا کرده بود. Valproic acid در بدن به نمک خود یعنی Valproate تبدیل می شود.
- با حذف ۲ متیل از دو زنجیره Valproic acid (حذف ۲ کربن) اثر بخشی آن به ۸۰ درصد میزان اولیه می رسد و اگر ۲ اتیل از دو زنجیره آن حذف شود (حذف ۴ کربن) اثر بخشی آن به ۲۰ درصد میزان اولیه می رسد. (اهمیت لیپوفیلیسیته)
- به دلیل شباهت ساختاری، در متابولیسم GABA وارد شده و مانع متابولیسم و حذف آن می شوند. به یاد داریم که گابا در مسیر متابولیسم خود اول به سوکسینیل سمالدهید و بعد به سوکسینیک اسید تبدیل می شود. Valproic acid با جلوگیری از متابولیزه شدن سوکسینیل سمالدهید غلظت آن را بالا می برد. بالا رفتن غلظت سوکسینیل سمالدهید بر اساس قانون لوشاتولیه موجب می شود که واکنش برگشت پذیر مربوطه، به سمت GABA برگردد (سوکسینیل سمالدهید به GABA تبدیل شود) و در نتیجه غلظت GABA بالا می رود.
- بخشی از مکانیسم ضدصرعی valproate ها را به این مکانیسم نسبت می دهند. یعنی افزایش غلظت سوکسینیل سمالدهید و به طور غیر مستقیم افزایش غلظت GABA. اما بخشی از عوارض جانبی valproate ها را هم به همین مکانیسم مرتبط می دانند.

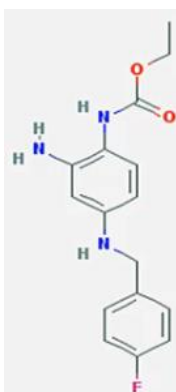


تصویر مقابل نشان می دهد که طی تحقیقات مختلف بر روی والپروات، چه تغییرات استخلافی ای انجام شده است. این مولکول های جدید برخی حذف شده اند و دربارہ برخی روند تحقیقات در جریان است. استاد اشاره کردند برای هرکدام به فراخور نیاز در اینترنت جستجو شود و اثربخشی و مکانیسمشان مطالعه شود که ممکن است در امتحان سوال بیاید.

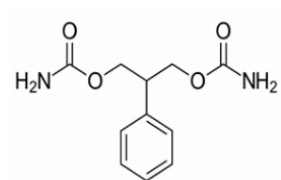
Valproate pivoxil (والپروات پیووکسیل):

- پرودراگ والپروئیک اسید است. (والپروئیک اسیدی که به آن استخلاف الکوکی متصل شده).
- در بدن با وجود یک مولکول آب، این قسمت هیدرولیز شده و جدا می شود و والپروئیک اسید آزاد می شود.

تا اینجا ترکیبات خانواده دار گفته شد (هیدانتوئین ها، سوکسینیمیدها، کاربامازپین ها و والپروات ها) از اینجا به بعد ترکیبات بی خانواده و تک گفته می شوند:

Ezogabine (ازوگابین):

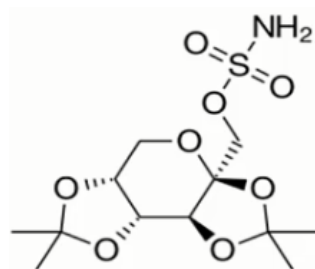
همانطور که به یاد دارید گفته شد که برای دستیابی به اثرات ضد تشنج، لازم است که یون های مثبت داخل سلول را کاهش دهیم. این ترکیب با باز کردن کانال های پتاسیم و خروج یون های پتاسیم بر اساس گرادیان غلظت و هایپرپلاریزه کردن سلول اثرات ضد تشنج خود را بروز می دهد.

Felbamate (فلبامات):

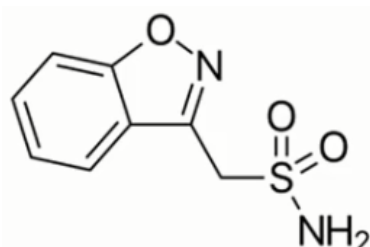
- یک دی کاربامات است.
- در درمان صرع پارشیال بزرگسالان و صرع جنرال و پارشیال کودکان موثر است.
- مکانیسم های متنوعی از جمله NMDA antagonist ای و Positive GABA modulator ای برای آن متصور هستند.
- می تواند باعث عوارض خونی شدید شود.

Topiramate (توپیرامات):

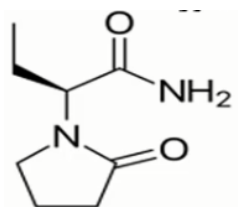
- یک ساختار قندی است (سولفامات فروکتوز دی استوناید).
- علت نامگذاری: یک فروکتوز است که ۴ تا OH متصل به حلقه آن دو تا دو تا توسط دو استون محافظت شده اند. همچنین OH نامتصل به حلقه هم سولفوماته شده است.



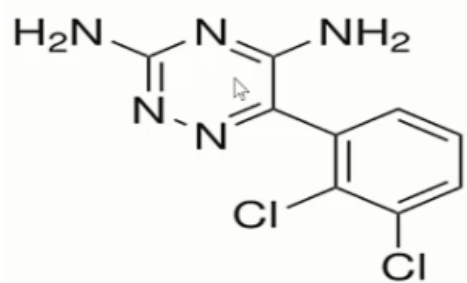
- موثر در درمان صرع، پیشگیری از میگرن، درمان چاقی (کاهش اشتها) و کنترل بیماری بای پولار
- مکانیسم: اثر بر کانال های سدیم وابسته به ولتاژ، کانال های کلسیم ولتاژ بالا، موثر بر رسپتور GABA و AMPA و ایزوآنزیم کربنیک انیدراز

Zonisamide (زونوسامید):

- یک سولفونامید است.
- درمان تشنج در بیماران مبتلا به پارکینسون، کاهش وزن، پیشگیری از میگرن، mood stabilizer در بیماران بای پولار
- مکانیسم: متنوع؛ احتمالاً موثر بر بستن کانال سدیم، کانال کلسیم ولتاژ ضعیف، همچنین با اثر بر کانال کلر اثر GABA modulator ای دارد.

Levetiracetam (لو تیراستام):

- یک دی آمید است.
- موثر در درمان انواع صرع پارشیال، میوکلونیک، تونیک کلونیک
- همچنین موثر بر درمان سایر اختلالات عصبی از جمله anxiety disorder، آلزایمر، درد های عصبی و اوتیسم
- مکانیسم: ناشناخته است اما احتمالا مهار کانال های کلسیم پیش سیناپسی، کاهش ریلیز نوروترنسمیترها و عملکرد به عنوان یک نورومودولیتور.

Lamotrigine (لاموتریژین):

- یک فنیل تریازین است. (حلقه فنیل و تریازین را می بینید که ۳ تا N دارد).
- مناسب برای درمان صرع پارشیال، تونیک کلونیک، درمان بیماران بای پلار و فرم حاد افسردگی
- مکانیسم: احتمالا تقویت عملکرد GABA، کاهش حساسیت کانال های سدیم وابسته به ولتاژ، بلاک انواع کانال های کسیم N,L,P-type و مهار ضعیف سروتونین
- همچنین موجب کاهش یون های مثبت و هایپرپلاریزه شدن سلول و جلوگیری از تحریک آن می شود.

جلسه: 14- داروهای موثر در بیهوشی و خواب آور	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۳
استاد: دکتر اکبرزاده	مسئول گروه: امیرحسین باقری
نویسندگان: مجید فاضلی کبریا، محمدحسین شریف نیا، مهدیه سادات هاشمی	ویراستار: امیر رضایی



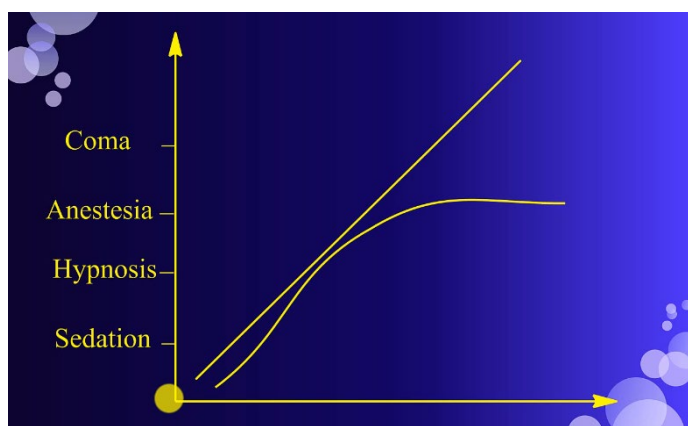
بیهوشی حاصل مهار عملکرد سیستم عصبی مرکزی بوده و روند بروز بیهوشی تدریجی بوده و حاصل اثرگذاری دارو یا داروها بر بخش‌های مختلف مغز به تدریج هست. در ابتدا اولین قسمتی که تحت تاثیر قرار می‌گیرد قشر مخ بوده سپس زیر قشر مخ، مغز میانی و نهایتاً نخاع هست.

نیم نگاهی به رابطه dose-response این ترکیبات داریم. می‌توانیم به ۲ طبقه اصلی داروها را تقسیم کنیم:

۱- دسته ای که رابطه dose-response مستقیمی دارند یعنی با افزایش دوز، یا غلظت دارو می‌بینیم که اثری که بر بدن ایجاد می‌کند هم تشدید می‌شود. شاخص این دسته ترکیبات، خانواده باربیتورات‌ها هستند یعنی در دوزهای پایین تر خاصیت آرام بخشی، بعد خواب آوری، بیهوش کنندگی دارند، و اگر دوز همچنان افزایش یابد می‌تواند اثرگذاری بر CNS عمیق تر و ریشه دارتر شود تا آنجا که به ساقه مغز برسد و بیمار به کما رفته و نهایتاً با قطع تنفس خودبخودی، مرگ رخ دهد (خط مستقیم بالایی در شکل).

۲- در مقابل داروهای خانواده بنزودیازپین‌ها را برای مثال داریم، که تا حدی رابطه dose-response مستقیم بوده ولی از دوزی به بعد تقریباً اثر flat می‌شود (منحنی پایینی در شکل). در نتیجه طبیعی است که یکی از مهم ترین فاکتورهایی که به عنوان داروساز باید به خاطر سپرد بحث Safety و خطرپذیری داروهای هست که در مکان های مختلف مثل داروخانه با آنها سر و کار

داریم. بهتر است به خاطر داشته باشیم که در مقایسه خانواده مثلاً باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها، خانواده بنزودیازپین‌ها safe تر هستند پس اگر بیماری مبتلا به صرع بود یا احتیاج به فنوباریتال یا آلپورازولام داشت و به داروخانه مراجعه کرد، احتیاط در تحویل دادن فنوباریتال باید خیلی بیشتر از آلپورازولام باشد چون آلپورازولام دارویی نسبتاً safe بوده ولی فنوباریتال از خانواده باربیتورات‌ها داروی safe نیست. طبق ضابطه می‌دانیم به اندازه یک دوز مورد نیاز بیمار، تا آنجایی که بتواند به پزشک مراجعه کند، و داروی خود را تامین کند قاعدتاً داروخانه می‌تواند در اختیار قرار



رابطه غلظت (دوز) دارو و اثرات بر بدن (محور قائم)

دهد. به عبارت دیگر خودکشی با باربیتورات‌ها بسیار خطرناک هست و بنزودیازپین خطرات کمتری دارد.

روند بروز بیهوشی:

با افزایش اثربخشی دارو در بخش های مختلف مغز، روند بیهوشی کامل می‌شود و طبیعتاً یک سیر فرایندهای فیزیولوژیک هستند که در بیهوشی به صورت همزمان یا به توالی باید رخ دهند تا نهایتاً بیهوشی کامل اتفاق بیفتد. از جمله فرایندهای فیزیولوژیک:

۱- فقدان درد

۲- فراموشی

۳- کاهش سطح هوشیاری تا به طور کامل از بین رفتن سطح هوشیاری

۴- مهار رفلکس های حسی

۵- شل شدن عضلات یا به عبارت دیگر، مهار رفلکس های حرکتی هست.

این ها همگی اتفاق افتاده و نهایتا بیهوشی به طور کامل پیش خواهد آمد.

خصوصیات یک داروی بیهوشی مناسب

۱- القاء سریع و یکنواخت بیهوشی:

همانطور که می دانید فرآیند بیهوشی، فرآیند مطلوبی برای بدن به شمار نمی آید به دلیل اینکه در بیهوشی فرد هم از نظر حسی و هم از نظر بیولوژیک تحت استرس قرار می گیرد و یک فرآیند روتین و مطلوب برای بدن نیست. این موضوع از لحاظ احساسی بر بدن تاثیر می گذارد و تاثیرات احساسی به صورت مستقیم بر ترشحات بدن از جمله آدرنالین تاثیر می گذارد و همین باعث می شود تعادل بدن به هم بریزد و برخی ناپایداری ها در بدن از جمله در سیستم قلبی-عروقی اتفاق بیفتد. بنابراین بهتر است القای بیهوشی سریع و یکنواخت صورت بگیرد.

۲- بازگشت سریع به هوشیاری پس از توقف تجویز دارو

از خصوصیات دیگر اینکه بیهوشی باید تحت کنترل باشد. همانطور که گفته شد بیهوشی یک فرآیند مطلوب نیست و بنا به اجبار عاملی مانند جراحی قرار است بیهوشی اتفاق بیفتد بنابراین به محض پایان پروسه جراحی باید این توانایی وجود داشته باشد که در کوتاهترین زمان ممکن بیمار به وضعیت هوشیاری برگردد. بنابراین بازگشت سریع به هوشیاری پس از الزام به بیهوشی یکی از مهمترین خصوصیات است به این معنی که دارو نباید نیمه عمر طولانی داشته باشد و به محض اینکه نیاز به بیهوشی نبود، دارو را قطع کنیم و در کوتاهترین زمان ممکن اثر دارو از بین برود و بیمار هوشیار شود.

۳- فقدان بروز عوارض جانبی بعد و در حین عمل جراح

مانند همه داروها؛ داروی بیهوشی باید دارویی بدون عارضه جانبی یا با کمترین عارضه جانبی در حین بیهوشی و پس از بیهوشی باشد. خود پروسه بیهوشی می تواند عوارض زیادی بنا به اینکه عمق بیهوشی تا چه حد پیشرفت کرده باشد، داشته باشد. طبیعتا عوارض جانبی می تواند به تبعات ناشی از بیهوشی اضافه شود بنابراین ترجیحا به دارویی نیاز داریم که حداقل عوارض را داشته باشد.

۴- بروز بی دردی

۵- ایجاد شلی عضلانی:

به این معنی که پروسه بیهوشی معمولا برای جراحی اتفاق می افتد و برای انجام عمل جراحی، باز کردن انواع سدهای دفاعی بدن مانند پوست و عضلات لازم است. حال فرض کنیم عضله در اسپاسم کامل باشد و جراح مجبور باشد شکافی ۱ سانتی متری ایجاد کند. پس از شکافتن و پایان جراحی، موقع بخیه زدن یا هنگامی که بیمار هوشیاری خود را به دست می آورد، این شکاف سه سانتی

متر شده است زیرا برش در اسپاسم کامل صورت گرفته بود و حال عضله شل شده و طول زخم بیشتر شده است. هر چقدر به این سدهای دفاعی بدن بیشتر آسیب بزنیم، احتمال وقوع عوارض بعد از عمل، عفونت های ثانویه ناشی از عمل، طول دوره نقاهت و ... نیز بیشتر می شود و مهم است که داروی بیهوشی بتواند یک شلی کامل عضلات را نیز ایجاد کند تا کمترین برش در عضلات اتفاق بیفتد.

۶- خواص فیزیکی ایمن برای محیط:

خواص فیزیکی ایمن نیز برای هر دارویی لازم است و از آنجایی که بخشی از داروهای بیهوشی به شکل گاز می باشند و کار کردن با گازها شرایط خاصی دارد، حفظ ایمنی گازها نیز از اهمیت بالایی برخوردار است (آتش گیر بودن، انفجار و ...).

مراحل بروز بیهوشی:

بیهوشی می تواند مرحله به مرحله اتفاق می افتد ولی آن چیزی که برای ما اهمیت دارد این است که مراحل ۱ تا ۳ را سریع پیش برویم در مرحله ۳ بمانیم و وارد مرحله ۴ نشویم.

۱. مرحله بی دردی (analgesia): ابتدا بدون فراموشی و در نهایت همزمان با فراموشی

۲. مرحله تحریک (excitement stage): ایجاد دلیریوم (delirium) و هیجان، تنفس نامنظم، لرزش، تحریک زیاد و تهوع.

این تهوع می تواند خطرناک باشد زیرا بیمار وارد بیهوشی می شود و ممکن است استفراغ آسپیره شود و وارد راه های هوایی شود و عوارض زیادی برای بیمار ایجاد کند. دلیریوم، هیجان و تنفس نامنظم می تواند باعث آزاد شدن آدرنالین و تغییرات فیزیولوژیک بسیار جدی در بدن بشود و ریتم قلب را تغییر داده و کنترل فیزیولوژیک بدن را از دست پزشک خارج کند بنابراین مرحله تحریک مرحله ای است که تلاش می کنیم حذف شود و اتفاق نیفتد.

۳. بیهوشی جراحی (surgical anesthesia): تنفس منظم، افزایش عمق بیهوشی. بیهوشی باید در این حد نگه داشته شود و اجازه داده نشود که عمق بیهوشی به قدری برسد که بیمار به مرحله ۴ وارد شود.

۴. کاهش فعالیت ساقه مغز، قطع تنفس خودبخود، کما و مرگ

مرحله مطلوب، مرحله بیهوشی جراحی (مرحله ۳) است که در اون تنفس منظم هست، عمق مناسب از بیهوشی وجود دارد و تمام مورد نظر تحت کنترل هستند و فعالیت فیزیولوژیک بدن در ثبات مشخصی در جریان است. در صورتی که اگر عمق بیهوشی از این حد بیشتر شود، متأسفانه عمق بیهوشی می تواند به ساقه مغز رسیده و موجب قطع تنفس خودبخودی، کما و مرگ شود که وضعیت مطلوبی نیست و یکی از مهم ترین شرح وظایف متخصص بیهوشی این است که بیهوشی را در سطح ۳ نگاه دارد.

نمونه هایی از داروهای بیهوشی

- حدوداً ۱۰۰ سال پیش از اتر استفاده شده به عنوان اولین داروی کلاسیک بیهوش کننده که در انواع طب سنتی از روش ها و ترکیبات مختلفی استفاده می شده است. یکی از بزرگ ترین مشکلات اتر، آتش گیری آن است و مشکل بعدی آن این است که به شدت فرار است در نتیجه خیلی در آن زمان قابل کنترل نبوده که چه دوزی از اتر وارد بدن بیمار می شود، آیا به حد سمی رسیده است یا خیر.
- داروی بعدی که از آن استفاده شد داروی کلروفرم Chloroform بود که می دانیم به صورت مایع است و مثل اتر پارچه را آغشته به کلروفرم می کردن تا گاز حاصل از تبخیر مایع کلروفرم را استنشاق کند. مشکلی که کلروفرم دارد این است که در

فشار بالای اکسیژن ریه، کلروفرم تبدیل به فسژن fosgen می‌شود. و این فسژن در حضور رطوبت غشای آلوئول ها تولید HCl می‌کند و می‌تواند به شدت برای ریه سمی باشد. در عین حال می‌دانیم کلروفرم سمیت کبدی هم دارد آن کلروفرمی که به صورت خود مولکول کلروفرم جذب می‌شود، در حین چرخش در چرخه گردش خون از کبد رد شده و در کبد متابولیزه شده و آسیب کبدی ایجاد کند.

- ترکیب هیدروکربنی دیگری که اثر بیهوش کننده خوبی از خود نشان داده، سیکلوپروپان cyclopropane است. سیکلوپروپان اشتعال زا بوده و این موضوع باعث می‌شود که محدودیت مصرف آن را داشته باشیم. می‌دانیم هر ترکیبی که هیدروکربنی باشد، با اکسیژن می‌سوزد و تولید H_2O , CO_2 می‌کند بنابراین هیدروکربن‌ها ترکیباتی هستند که با حضور ۲۰٪ اکسیژن یا کمتر در هوا قابلیت اشتعال دارند که این امر از مهم ترین محدودیت های مصرف شان است.
 - در خصوص هیدروکربن ها می‌شود گفت که وقتی تعداد کربن های آنها تا ۷ کربن می‌رسد، اثرات anesthetic و بیهوش کنندگی شان افزایش یافته اما بعد از آن با افت شدید اثرشان را داریم که علت آن اختلاف جدی پلاریته هیدروکربن های بالای ۷ کربن با پلاریته خون است که باعث می‌شود که به هیچ عنوان نتوانند در خون حل شوند و به محل اثر برسند.
- تا به اینجا ۳ ترکیبی که اثرات بیهوش کنندگی داشتند: اتر، اکسیژن که اتصال های C-O دارد. کلروفرم، کربنی که به آن هیدروژن و کلر متصل است سپس سیکلوپروپان به عنوان یک هیدروکربن بود.

عیب بزرگ هیدروکربن ها و اترها آتش گیر بودن شان است و عیب کلروفرم این است که به واسطه درصد بالای هالوژن آن می‌تواند سمیت ایجاد کند. از طرف دیگر خوب است بدانیم که کلروفرم به عنوان حلال هالوژنی جزء دسته حلال هایی است که آتش گیر نیست. در حلال های آلی یک ذهنیت ممکن است وجود داشته باشد که تمام حلال های شیمیایی آتش گیر یا آتش زا یا قابل اشتعال هستند. در صورتی که اینطور نیست. حلال هایی مثل اتر، اتانول، متانول به شدت قابل اشتعال هستند اما حلال های هالوژنه، هر چه تعداد هالوژن شان بیشتر باشد، قدرت اشتعال شان کمتر شده و از دست می‌دهند. با افزایش تعداد هالوژن ها حتی جلوی آتش گیری را هم می‌گیرند، مانند تتراکلرید کربن که کربنی است که ۴ کلر به آن متصل است.

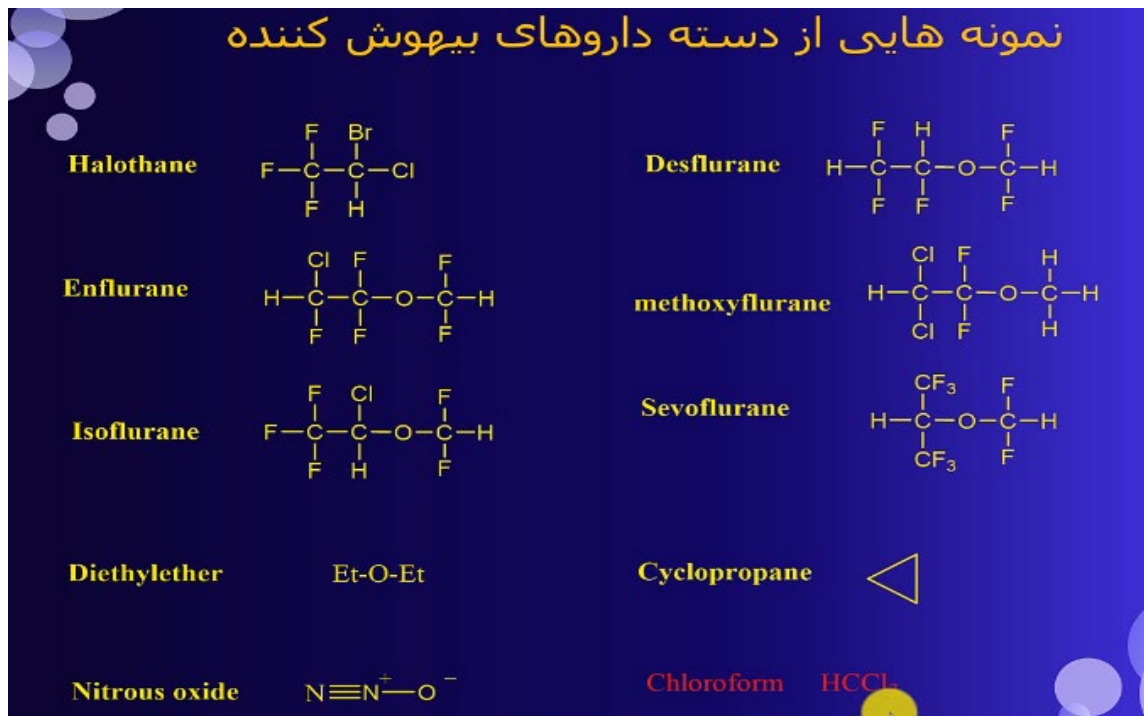
هر چه تعداد هالوژن های متصل به کربن افزایش می‌یابد، خاصیت اشتعال زایی از بین رفته و ترکیب ضد اشتعال می‌شود. ولی به هیچ وجه توصیه نمیشود در آتش سوزی، از حلال هالوژنه برای خاموش کردن آن استفاده کنیم زیرا در اثر حرارت اشتعال تبخیر میشود و بخارات آنها سمی است.

با تلفیق این ترکیبات به ساختار هیدروکربن هالوژنه میرسیم که در آنها اکسیژن نیز هست و پیوند اتری دیده میشود. این ترکیبات هم شانس اشتعال زایی شان کم میشود و همچنین با افزایش تعداد کربن قدرت بیهوش کنندگی زیاد میشود. در بین ۳ هالوژن اول، کمترین سمیت کلیوی، کبدی و آریتمی با فلوئور اتفاق می‌افتد و برم مزیت چندانی نسبت به کلر ندارد و اتفاقاً خوب است که گروه ترک شونده ضعیفی مثل فلوئور به کربن متصل باشد.

نکته: نیتروس اکساید (N_2O) یا گاز خنده برخلاف سایر ترکیبات بیهوش کننده ساختار قطبی دارد و به صورت اتفاقی توسط دانشمندی یونانی کشف شده است و مکانسیم اثر نامعلومی دارد. این دانشمند با آزمایش ترکیب بر روی خود ابتدا خندید و سپس بیهوش شد.

به طور خلاصه، داروهای روتین بیهوش کننده، اسکلت هیدروکربنی داشته و با افزایش استخلافات هالوژنی قدرت اشتعال کاهش و potency عملکرد بیهوش کنندگی آنها افزایش می‌یابد. بعضاً، در برخی از ساختارها پیوندهای اتری هم دیده شده است.

نمونه هایی از دسته داروهای بیهوش کننده



فارماکودینامیک و مکانیسم اثر ترکیبات بیهوش کننده:

با توجه به اینکه پروسه بیهوشی، یک پروسه استرس زاست پس خوب است که در کنار داروهای بیهوشی از داروهای آرام بخش هم استفاده شود.

به علت تنوع ساختاری ترکیبات بیهوش کننده، یک گیرنده به خصوص برای بروز اثر آنها شناسایی نشده است.

داروهای بیهوش کننده، به دو دسته اصلی تزریقی یا استنشاقی تقسیم میشوند و بر حسب مکانیسم اثر به دو دسته تقسیم میشوند:

1. داروهای اختصاصی با اثر بر گیرنده خاص:

اثر بر کانال پتاسیم و هایپرپلاریزاسیون سلول: داروهای استنشاقی

اثر بر گیرنده گابانرژیک: داروهای استنشاقی، باربیتورات، داروهای بنزودیازپینها، اتومیدیت (Etomidate) و

پروپوفول (Propofol) - در حقیقت چون پروسه بیهوشی، یک پروسه استرسزا میباشد، استفاده از این ترکیبات میتواند به صورت غیرمستقیم، موثر باشد.

مهار گیرنده NMDA: کتامین

2. داروهای عمومی بدون وجود گیرنده خاص برای بروز اثر: توجیه با تئوریهای اورتون-مایر و موريس

در ارتباط با ترکیباتی که مستقیماً، بیهوشی را القا میکنند، دو مکانسیم وجود دارد.

نظریه اورتون و مایر بر مبنای $\log P$ و لیپوفیلیسته ترکیب میباشد؛ به این صورت که با افزایش لیپوفیلیسته ترکیبات، نفوذ پذیری آنها از BBB افزایش مییابد و قدرت این ترکیبات بیشتر میشود. (این ترکیبات تعامل غیراختصاصی با ماتریکس چربی غشا سلول عصبی ایجاد میکنند و در جریان یونی و انتقال یونها اختلال ایجاد میکنند و سلول عصبی مختل شود).

تئوری موريس: این نظریه دربارهی گازهای بیهوش کننده است. این تئوری بیان میکند که افزایش فشار گاز بیهوشی در بافت، باعث افزایش فشار گاز در سطح سلولی و بر کانالهای یونی و اختلال در هدایت الکتریکی در مغز میشود و به این صورت موجب بیهوشی میشود.

فارماکوکینتیک داروهای بیهوشی استنشاقی:

از اولین فکتور های یک داروی بیهوشی خوب، سرعت القای بیهوشی است تا بیمار در شوک بیهوشی قرار نگیرد و بعد سرعت حذف آن دارو از بدن بود. هرچه حل شوندگی گاز بیهوش کننده در خون (پایه آبی دارد) کمتر باشد در زمان کوتاهتری به فاز فوق اشباع در خون رسیده و ترکیب، سریعتر به بافت هدف خود (CNS) میرسد. آن گازی که در خون حل میشود، در خون میماند و آن گازی که به صورت فوق اشباع در خون است میتواند به بافت تحویل داده شود. فرض کنید ۱۰۰۰ مولکول گاز داشته باشیم، اگر این ۱۰۰۰ مولکول گاز، اگر قرار باشد ۹۹۰ تا آن در خون حل شود، تنها ۱۰ مولکول به صورت فوق اشباع باقی میماند که احتمالا تعدادی از آنها هم در اندام های دیگر میماند و مقداری به CNS میرسد و میتواند اثر بگذارد. حال اگر ۴۰۰ مولکول حل شود، ۶۰۰ مولکولی که به تدریج در خون به صورت فوق اشباع میماند و این خون به محضی که به اندام های پلار مثل CNS میرسد، این گاز را تحویل دهد.

با توجه به اینکه انتقال گاز از غشا، از نوع انتشار ساده است گاز به همان سرعت که جذب CNS میشود به همان سرعت از آن خارج میشود. پس هرچه داروی استنشاقی در القای بیهوشی سریعتر باشد به همان نسبت در رفع بیهوشی سریعتر است. یکی از محدودیت های ما، بافت چربی بدن است.

نکته: اگر مقادیر بافت چربی بیمار بالا باشد نسبتی از داروی استنشاقی بیهوشی، در چربی ذخیره شده و به تدریج آزاد میشود. بنابراین دوره احیا بیمار پس از بیهوشی افزایش مییابد.

با توجه به تئوری موریس، بهتر است مولکولهای گاز بیهوشی در خون حل شود یا خیر؟

هر چقدر گاز کمتر حل شود، فشار گاز بیشتری ایجاد میکند و فشار بیشتری برای اختلال در کانالها ایجاد میشود. هر میزان از گاز که حل شود، دیگر از قوانین گازها تبعیت نمیکند و تابع قوانین مایعات است. در رابطه با داروهای بیهوشی، هر چه نیمه عمر کوتاه تر باشد بهتر است؛ چون هنگام استفاده از این داروها، بیمار کاملا تحت کنترل تیم درمان است و میتوان به صورت پیوسته دارو به بیمار داده شود.

مقایسه داروهای بیهوشی هیدروکربنی:

هالوتان: (Halothane) مقرون به صرفه تر نسبت به بقیه و به همین جهت یکی از پرمصرفترین ترکیبات بوده که به سبب داشتن متابولیت سمی در کبد مصرف آن محدود شده است. در صورت منع مصرف میتوان از ایزوفلوران استفاده کرد

ایزوفلوران : (Isoflurane)

ایزوفلوران عوارض کبدی نداشته و حداقل عوارض قلبی و مربوط به فشار خون را دارد و موجب بروز آریتمی نمیشود. نسبت به سایر داروهای این دسته گرانتر ولی بهترین داروی استنشاقی بیهوشی (بویژه برای افراد با سابقه بیماری قلبی) است.

انفلوران: (Enflurane)

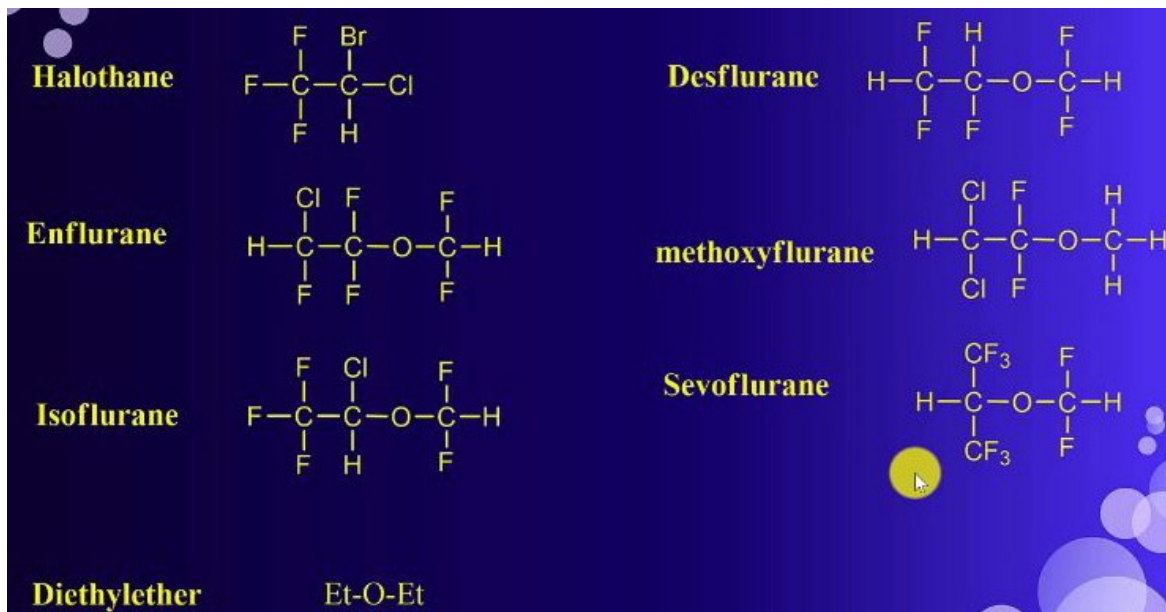
پس از متوکسی فلوران بیشترین سمیت کلیوی را دارد (رتبه دوم در سمیت کلیوی) ولی عوارض قلبی آن از هالوتان کم است.

متوکسی فلوران: (Methoxyflurane)

قوی ترین و potent ترین داروی این دسته است که در عین حال بیشترین سمیت کلیوی را نیز دارد.

سوفلوران (Sevoflurane) و دزفلوران (Desflurane):

برخلاف سایر ترکیبات، تنها هالوژن **فلوئور** در ساختار آنها وجود دارد.

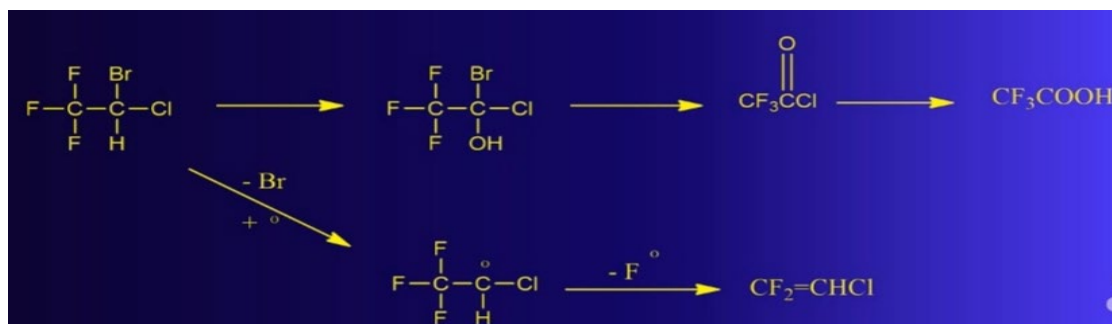


روند متابولیسم کبدی و مشکل فارماکولوژیک هالوتان:

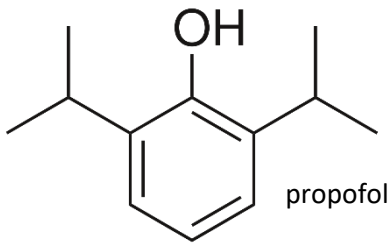
دارای یک کربن با ۳ استخلاف فلوئور متصل به یک کربن دیگر با یک استخلاف برم، یک فلوئور و تنها یک هیدروژن است. در شرایط عادی در کبد توسط آنزیمهای سایتوکروم CPY450 هیدروژن به هیدروکسید اکسید (تا پلار تر بشود و راحت دفع شود) و گروه برم که ترک شونده بهتری بوده ترک شده و مشتق آسیل کلرید (تری فلوئورو استیل کلرید) تشکیل میشود و در صورت عملکرد نرمال کبدی و سطح مناسب اکسیژن در بدن، با تبدیل به فرم کربوکسیلیک اسیدی (تری فلوئورو استیک اسید) حذف میشود.

در بیهوشی طولانی مدت، یا بیماری که سابقه بیهوشی با فاصله زمانی کم از این بیهوشی داشته باشد و در بیماران مبتلا به نارساییهای کبدی مثل سیروز حالت زیر اتفاق می افتد:

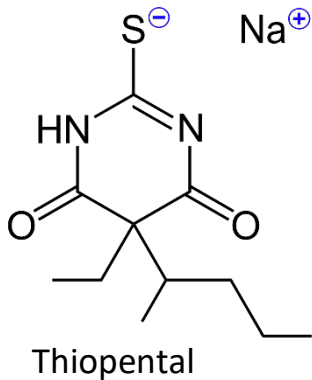
در هر کدام از این حالت ها شانس اینکه متابولیسم بدون حضور اکسیژن هالوتان اتفاق بیفتد افزایش می یابد. این متابولیسم به این شکل است که با حذف یک رادیکال برم به عنوان بهترین ترک شونده از ساختار و یک ساختار رادیکالی ایجاد می شود که این ساختار رادیکالی با از دست دادن یک رادیکال فلوئور از اتم کربن مجاورش یک پیوند دوگانه در آن ایجاد می شود که این ساختار در واقع ساختاری فعال است که می تواند سبب آسیب و تخریب سلول های کبدی شود. در واقع متابولیسم غیر اکسیداتیو هالوتان و مکانیسم متابولیسم رادیکالی هالوتان است که مسیری آزاردهنده و آسیب زننده است و می تواند باعث بروز مشکلات کبدی در بیمار شود. از هر صد هزار نفری که برای بیهوشی هالوتان می گیرند یک نفر ممکن است در اثر ایجاد مقدار زیاد این متابولیسم مبتلا به سیروز کبدی شود.



پروپوفول و تیوپنتال:



تنها داروهای بیهوشی ای که می شناسیم فقط از خانواده هیدروکربن ها نیستند. از خانواده فنول ها پروپوفول (Propofol) را داریم که آن هم یک داروی بیهوش کننده است. پروپوفول می تواند با اثر کردن بر سیستم گابائریک (GABAergic) باعث بروز اثر شوند.

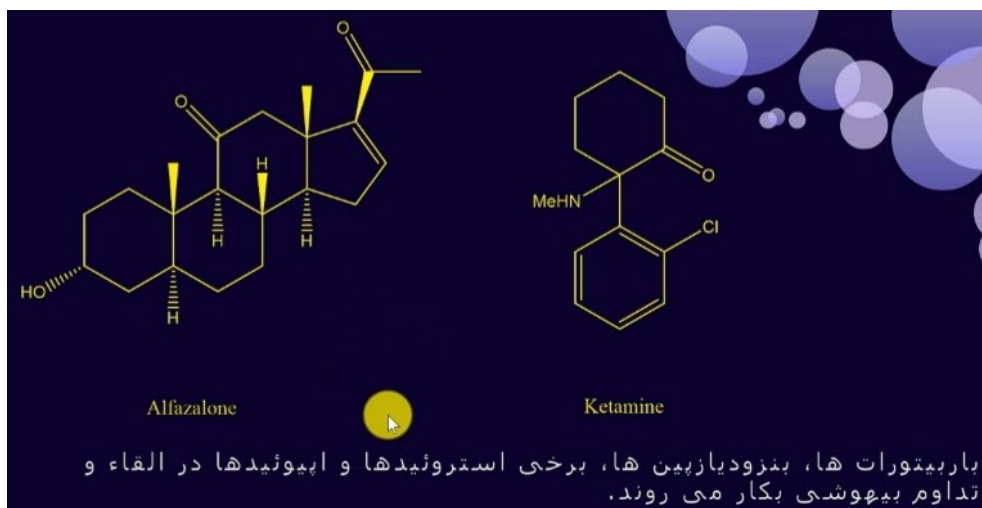


داروی بعدی (Thiopental) است و از خانواده تیوباربیتورات ها (Thiobarbiturates) می باشد. در باربیتورات ها چنانچه تعداد استخلاف های کربن موقعیت ۵ آن ها به حدود ۷ کربن برسد و در عین حال یکی از گروه های کربنیل را هم حذف کنیم و به جای آن گروه تیوکتون (Thioketone) در نتیجه پلاریته آنقدر کاهش می یابد و لیپوفیلیسیته آنقدر افزایش می یابد که ترکیب نیمه عمر فوق العاده کوتاهی پیدا می کند و می تواند در بیهوشی استفاده شود. از تیوپنتال در داروخانه های بیمارستانی به عنوان داروی بیهوشی استفاده می شود.

آلفاکسالون و کتامین:

به ساختار آلفاکسالون که یک استروئید است و تنها یک کانفیگوریشن خاص آن که در تصویر می بینید دارای خاصیت بیهوش کنندگی است دقت کنید. اگر که گروه -OH از وضعیت پشت به جلو منتقل شود یعنی اگر این ترکیب کایرال به کانفیگوریشن متفاوتش یعنی انانتیومرش تبدیل شود، اثر بیهوش کنندگی اش را از دست می دهد، بنابراین تئوری اورتون-مایر که می گوید تنها بر اثر $\log p$ و هر چقدر که لیپوفیلیسیته افزایش یابد ترکیب $\log p$ تر می شود و این را تنها با $\log p$ مرتبط می دانند، همه جا قابلیت استفاده ندارد و تنها در مورد داروهای جنرال و آن هم به این علت است که هنوز مکانیسم اثر دقیق برای آنها شناخته نشده است، از آن استفاده می شود. همانطور که ملاحظه می کنید حتما داروی آلفاکسالون روی یک رسپتور خاص اثر بگذارد که انانتیومر این ترکیب اثر گذار نیست و با انتشار و نفوذ ساده در ما نمی تواند از بافت چربی عبور و اثر کند که اگر اینطور بود این ترکیب و انانتیومرش هر دو از حیث لیپوفیلیسیته فرقی نداشتند و هر دوی آنها بایستی قدرت اثر یکسانی می داشتند. (البته این دو ترکیب دیاسترومر هستند و استاد به اشتباه انانتیومر میگوید.)

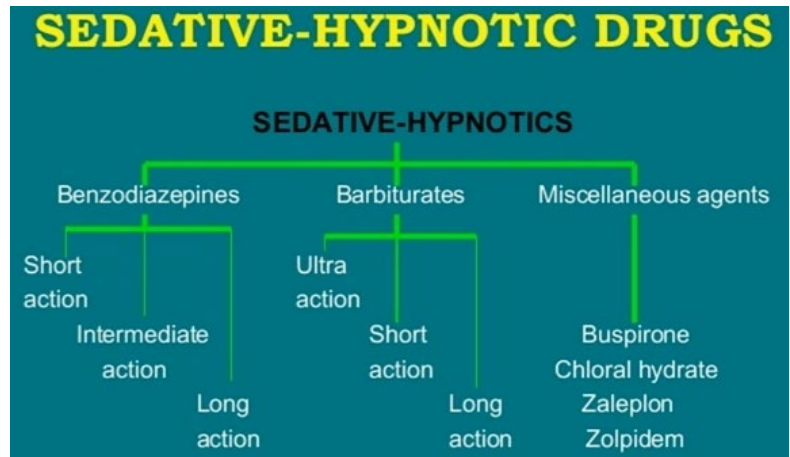
کتامین: همانطور که از اسمش پیداست هم گروه کتونی دارد و هم آمینی، کتامین هم ترکیب دیگری است که اثر بیهوش کنندگی دارد و به نظر می رسد که با اثر گذاشتن بر روی NMDA می تواند اثرات خودش را نشان دهد.



داروهای خواب آور و آرام بخش

دو دسته کلی از داروهای آرامبخش و خواب آور شامل بنزودیازپین ها و باربیتورات ها قبلا راجع به آنها صحبت کرده ایم. دسته بعدی دسته ی گروه متفرقه یا Micellaneous agents هستند که در این دسته راجع به chloral hydrate و سایر موارد توضیح داده می شود

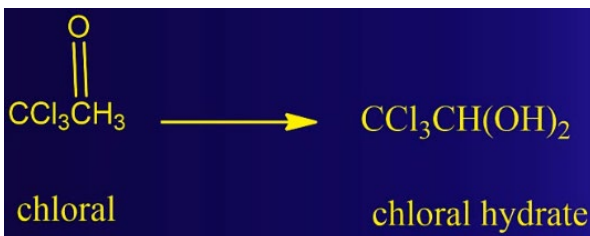
- the term *sedative* describes drugs that serve to calm or relieve anxiety
- the term *hypnotic* generally describes drugs whose main purpose is to initiate, sustain, or lengthen sleep
- these two functions frequently overlap, and because drugs in this class generally produce dose-dependent effects
- they are often referred to collectively as **sedative-hypnotic drugs**



تاریخچه داروهای خواب آور:

تاریخچه ی استفاده از داروهای خواب آور به قرن نوزدهم بر می گردد که از پتاسیم برماید برای خواب استفاده می کردند. با افزایش سن و استرس های روزمره به مرور سبب اختلال و مشکلات در خواب می شود و از زمان های گذشته انسان ها در پی دارویی بوده اند که حداقل در بازه زمانی کوتاه شبانهگاهی آرامش لازم برای طول روز را به دست آورند و به همین منظور اولین بار از پتاسیم برماید استفاده شد که عوارض پوستی و عصبی زیادی داشت و بنابراین در همان قرن نوزدهم استفاده ی آن منسوخ شد.

اما با توجه با اثرات خواب آوری الکل ها که از قدیم دیده شده بود، تمرکز را روی الکل ها گذاشتند تا به داروی خواب آور مناسب برسند. دارویی که به دست آمد و هنوز هم مورد استفاده است، کلورال (Chloral) است و همانطور که از اسمش پیداست و انتهای اسمش که لفظ al- وجود دارد و دارای گروه آلدئیدی (CCl₃OCH) است. پس کلورال در واقع الکل نیست و آلدهید است. آلدهید فوق العاده فعال و البته ناپایدار است و برای اینکه پایدار شود آن را به صورت فرم هیدراته در می آورند. در اثر حمله ی یک مولکول آب، پیوند دوگانه باز شده و گروه OH- ایجاد می شود و یک گروه OH- دیگر نیز در قسمت پایینی قرار می گیرد و بنابراین بر روی



کربن دومی، دو گروه OH- قرار گرفته است و به این ساختار کلرال هیدرات (Chloral hydrate) می گویند و داروی خواب آور است و خوبی این دارو

آن است که تاثیری بر روی فرایند REM ندارد. می دانید که در پروسه

خواب ها دو فرایند REM و non-REM داریم، چند دقیقه REM و چند

دقیقه non-REM و توالی اینها پشت سر هم یک خواب راحت و آرام را

ایجاد می کند. داروهای خواب آور معمولا این توالی را بر هم می زنند و به همین دلیل فرد می خوابد ولی وقتی بیدار می شود

ممکن است احساس یک خواب طبیعی و راحت نداشته باشد اما کلرال هیدرات جزو داروهایی است که این توالی REM و non-

REM را خیلی تغییر نمی دهد و در نتیجه خوابی که ایجاد می کند خوابی طبیعی و راحت است.

فرمولاسیونی از کلرال هیدرات به صورت شربت، قرص یا آمپول را در داروخانه نداریم و به صورت داروی ترکیبی به شما **order** داده می شود و مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به اینکه کارال هیدرات می تواند انسان ها را به خواب ببرد، بنابراین ممکن است مورد **abuse** نیز قرار گیرد.

به طور معمول از کلرال هیدرات در جاهایی که بر روی نوزادان و اطفالی که دستور پذیر نیستند و نظارتی پزشکی میخواد صورت گیرد، مثلاً کودک دو ساله ای که قصد انجام سونوگرافی یا ام آر آی برایش دارند، در چنین مواردی لازم است تا بیمار زیر دستگاه حرکت نکند، پس در زمان انجام چنین مداخلات پزشکی ای لازم است که کودک بخوابد و در چنین مواردی از کلرال هیدرات استفاده می شود. اصلی ترین مشکل در زمان مصرف کلرال هیدرات مزه تلخ آن است پس باید با اضافه کردن شیرین کننده و اسانس مزه مناسب برای مصرف کودک ایجاد شود.

رابطه ساختمان و اثر ترکیبات الکلی برای بروز اثرات خواب آوری:

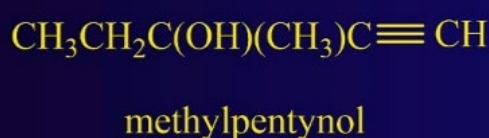
(۱) افزایش طول زنجیره تا ۸ کربن قابل تحمل است و اگر تعداد کربن ها از این بیشتر شود عملاً حلالیت از بین می رود و آنقدر لیپوفیل می شود که عملاً دیگر نمی تواند وارد گردش خون شود و بی اثر می شود.

(۲) افزایش قدرت اثر دارو با تبدیل الکل نوع ۱ به الکل نوع ۲ و بهتر از آن، به الکل نوع ۳ امکان پذیر است.

به ساختار شیمیایی شکل زیر که به صورت خطی است دقت کنید، این OH ای که داخل پرانتز کشیده شده است یعنی به کربن سمت چپ متصل است و بعد از آن یک CH_3 داخل پرانتز است و یعنی این CH_3 هم به همان کربنی که در سمت چپ است، متصل می باشد. دقت کنید که کربن باید چهار ظرفیت داشته باشد که بازوی چهارم به کربن استیلنی متصل شده است. موارد داخل پرانتز به اولین کربن سمت چپ و قبل از خودشان متصل اند. همانطور که گفتیم بهتر است الکل نوع ۳ باشد، در اینجا کربن متصل به گروه OH^- ، به یک کربن متیل، یک کربن استیلنی و یک کربن دیگر متصل است، پس الکل نوع ۳ است.

(۳) از طرفی دیگر شاخه دار شدن هم باعث افزایش قدرت اثر دارو می شود و همانطور که در شکل زیر نیز مشخص است، با قرار دادن CH_3 و OH روی کربن مورد نظر، سعی شده تا این ترکیب شاخه دارتر شود.

(۴) و همینطور با غیراشباع شدن و برقراری پیوندهای دوگانه و سه گانه در ساختار، قدرت خواب آوری ترکیب افزایش می یابد و این ترکیب هم متیل پنتینول (**Methylpentynol**) است که به عنوان داروی خواب آور مورد استفاده است.



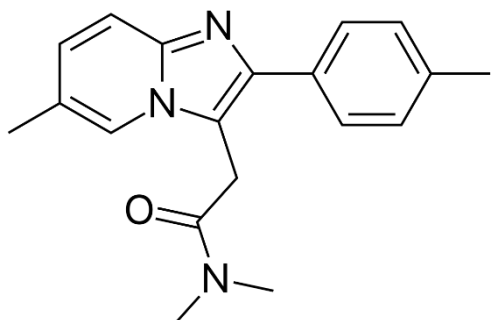
:Z-drugs

اما داروهای خواب آور جدیدی که در بازار هستند، **Z-drug** ها هستند که گروهی از ترکیباتی هستند که مشابه بنزودیازپین ها بر روی رسپتور بنزودیازپینی اثر می کنند ولی به هیچ وجه رابطه ی ساختمان و اثر بنزودیازپین ها را ندارند. دلیل اینکه به آن ها **Z-drug** گفته می شود این است که اسامی هر دو داروی معروف این خانواده با حرف **Z** آغاز می شوند و این داروها به صورت تخصصی فقط برای مشکلات خواب مورد استفاده قرار می گیرند و کاربرد دیگری ندارند اما بنزودیازپین ها می توانند باعث شل شدن عضلات، کاهش اضطراب و باعث خواب شوند و همینطور به عنوان ضد تشنج می توانند مورد استفاده قرار گیرند.

پس Z-drug ها روی رسپتور بنزودیازپینی اثر می گذارند، ولی به صورت اختصاصی تاثیرشان بر روی خواب است و نه بر روی سایر اثراتی که ما به طور معمول از رسپتور بنزودیازپینی انتظار داریم و به همین دلیل این داروها در کتگوری تخصصی داروهای خواب آور قرار دارند.

زولپیدم

زولپیدم (Zolpidem) یکی از داروهای این خانواده است و از جمله داروهای با غیر ساختار کلاسیک بنزودیازپین می باشد. از دسته ی شیمیایی ایمیدازوپیریدین است و چون هر دو حلقه نیتروژن دارند، حلقه ای که تعداد اتم بیشتری دارد به عنوان پایه گرفتیم و به این ترتیب به آن ایمیدازوپیریدین گفته می شود. این داروها سبب کاهش زمان القا و شروع خواب می شوند و برای بیمارانی که سخت به خواب می روند استفاده می شود. این دارو در دوزهای بالاتر باعث خواب طولانی تر می شود. این دارو بر روی رسپتور گابا-آ اثر می کند و با اتصال به رسپتور بنزودیازپینی می تواند اثر خودش را نشان می دهد. از آنجایی متوجه اثرش بر رسپتور بنزودیازپینی می شویم که کلونازپام (Clonazepam) با آن رقابت می کند و اثرش را کاهش می دهد.



زالپلون

داروی بعدی زالپلون (Zaleplon) است که از خانواده شیمیایی ای دارای ساختار هتروسیکل فیوز شده است که یکی حلقه ی پیرازول و یکی حلقه ی پیریمیدین است و مجدداً حلقه ی ۶ عضوی الویت داشته و در انتهای اسم می آید و این خانواده پیرازولوپیریمیدین نامیده می شود. گابا-آ آگونیست است و به رسپتور بنزودیازپینی متصل می شود. به طور کلی معتقد اند که Z-drug ها عوارض جانبی کمتری نسبت به بنزودیازپین ها دارند ولی مصرف طولانی مدت آن ها به علت گزارش های مکرر ارائه شده در خصوص اعتیاد به مصرف این داروها برای القا و بروز خواب و همینطور تشدید بی خوابی ناشی از ترک مصرف این داروها و کاهش یادگیری، توصیه نمی شود. بنابراین جزو داروهایی نیستند که بیمار مادام العمر و بدون ترس بتواند استفاده کند و خواب مناسبی داشته باشد.

