

บทที่ 9

ยาระงับประสาท ยานอนหลับ และยาคลายกังวล SEDATIVE - HYPNOTICS AND ANXIOLYTIC AGENTS

จุดประสงค์ : เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. อธิบายบทบาทของ GABA เขียนสมการแสดงปฏิกิริยาชีวสังเคราะห์ และการเปลี่ยนสภาพของ GABA ได้
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยานอนหลับ ยาระงับประสาท และผลของยาเหล่านี้ที่มีต่อวงจรการหลับได้
3. จำแนกประเภทตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี และเปรียบเทียบได้
4. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมี ความสำคัญที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ และยกตัวอย่างได้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ สารกึ่งสังเคราะห์ และการเปลี่ยนสภาพของสารบางชนิดในร่างกายได้

บทนำ	
9.1 วงจรการหลับ	372
9.2 GABA และ GABA Receptor Complex	373
9.3 Barbiturates	375
9.3.1 คุณสมบัติและความเป็นกรดของบาร์บิทูเรท	376
9.3.2 การสังเคราะห์บาร์บิทูเรท	376
9.3.3 ลักษณะของสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์	377
9.3.4 การจำแนกตามช่วงการออกฤทธิ์	378
9.3.5 การเปลี่ยนแปลงสภาพในร่างกาย	379
9.3.6 ลักษณะการออกฤทธิ์	380
9.4 Non-Barbiturates	380
9.4.1 แอลกอฮอล์-แอลดีไฮด์	380
9.4.2 แอลกอฮอล์ที่เป็นอนุพันธ์ของอะเซทิลีน	382
9.4.3 สารอื่นที่มีในโคโรเจน	383
9.5 Benzodiazepines	386
9.5.1 อนุพันธ์ของ 1,4-Benzodiazepine	387
9.5.2 อนุพันธ์ของ 1,5-Benzodiazepine	395
9.5.3 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์	396
9.5.4 Benzodiazepines ในร่างกาย	397
9.5.5 Benzodiazepine antagonists และ benzodiazepine inverse agonists	398
9.5.6 Non-Benzodiazepines	400
สรุป	401
แบบฝึกหัด	403

บทนำ

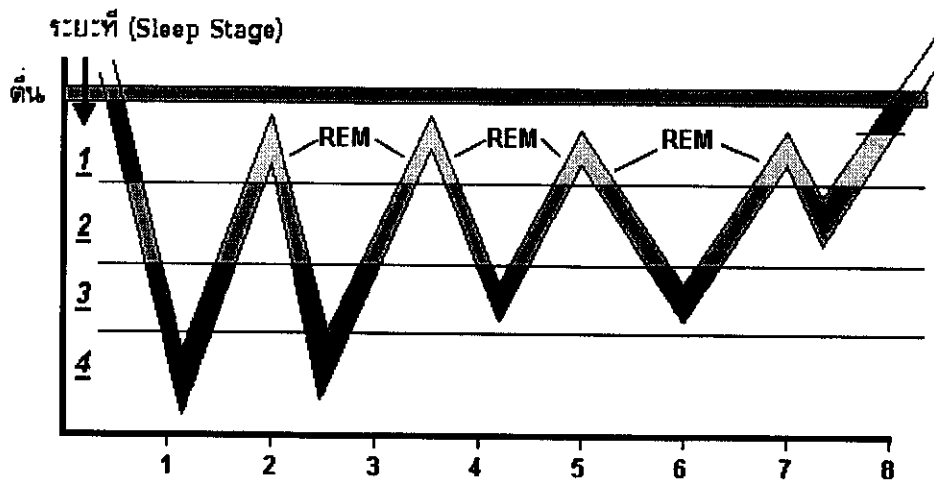
ยาระงับประสาท ยานอนหลับ และยากลายกังวล เป็นสารที่กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้การทำงานของสมองลดลง เบื้องต้นจะมีผลกับสมองส่วนที่ควบคุมความรู้สึกตัว การกระทำที่อยู่ภายใต้อำนาจจิตใจ เมื่อปริมาณสูงขึ้นจะมีผลต่อไปถึงส่วนที่ควบคุมการทำงานในระบบอัตโนมัติของร่างกาย เช่น การเต้นของหัวใจ การหายใจ สารเหล่านี้ทำให้เกิดการสงบระงับ และเคลิ้มหลับได้ง่าย นอกจากจะกดประสาทส่วนกลางแล้ว หลายนชนิดทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวได้ดี โดยทั่วไปยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคล้ายกัน ความแรงในการออกฤทธิ์จะขึ้นกับขนาดยาและวิธีการให้ยา ขนาดยาต่ำทำให้เกิดการสงบระงับ ตอบสนองต่อสิ่งเร้าน้อยลง มีอาการเขื่องซึม เมื่อปริมาณยาสูงขึ้นฤทธิ์การกดสมองจะเพิ่มด้วยทำให้หลับง่าย ในขนาดยาที่สูงมากๆจะทำให้ไม่รู้สึกตัว ยากลุ่มนี้บางชนิดจึงใช้เหนี่ยวนำให้เกิดการสลบด้วย

ยากดประสาทแต่ละชนิดต่างกันตรงเวลาของการออกฤทธิ์ บางชนิดออกฤทธิ์เร็วมาก บางชนิดช้า พวกที่ออกฤทธิ์เร็วมักมีช่วงการออกฤทธิ์สั้น ในทำนองเดียวกันพวกที่เริ่มออกฤทธิ์ช้ามักจะมีช่วงการออกฤทธิ์นาน ยากลุ่มนี้มีข้อเสียคือทำให้เกิดการดื้อยา เสพติดและเกิดอาการถอนยาเมื่อหยุดใช้ยาซึ่งใช้ติดต่อยู่เป็นประจำ เป็นสารต้องห้ามตาม พ.ร.บ. ป้องกันและปราบปรามยาเสพติด จัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ตามกฎหมายว่าด้วยวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ประเภทที่ 2, 3 และ 4 (แล้วแต่ชนิดของยา)

Benzodiazepines และบาร์บิทูเรท เป็นกลุ่มยาที่ใช้กันเป็นส่วนใหญ่ สารอื่นๆในกลุ่มได้แก่ยาที่ไม่ใช่พวกบาร์บิทูเรทและ benzodiazepines ได้แก่ ethchlorvynol, glutethimide, chloral hydrate, meprobamate, methaqualone, methyprylon, และ γ -hydroxybutyrate (GHB) เป็นต้น ยาระงับประสาท-ยานอนหลับเป็นยาอันตราย และมีการนำไปใช้กันอย่างไม่ถูกต้อง การใช้มากเกินไปและใช้ร่วมกับสารกดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ เช่น เหล้า จะเป็นอันตราย ทำให้หมดความรู้สึกตัว หัวใจเต้นช้า การหายใจเบาบาง ถึงแก่ชีวิตได้เนื่องจากระบบหายใจล้มเหลว

9.1 วงจรการหลับ

การหลับตามปกติที่แบ่งตามรูปแบบคลื่นสมอง EEG (Electroencephalogram) มี 2 แบบ คือ Slow wave sleep (SWS) และหลับช่วงฝัน (Rapid eye movement หรือ REM sleep) การหลับช่วงฝันมีรูปแบบคลื่นสมองคล้ายขณะเมื่อตื่น ส่วนการหลับแบบ SWS แบ่งเป็น 4 ระยะ เมื่อเริ่มวงจรการหลับจะเข้าสู่ระยะที่ 1 หลังจากนั้นไม่นานจะเข้าระยะที่ 2 ระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งเป็นช่วงหลับลึก จากนั้นย้อนกลับเป็นระยะที่ 3, 2 และ ช่วงของหลับช่วงฝัน (REM sleep) และวกกลับมาเป็นระยะที่ 2, 3 ไปอีกเป็นวงจรไปตลอดช่วงการหลับ 8 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 9.1 ดังนั้นวงจรสมองจะเข้าสู่ระยะเหล่านี้ประมาณ 4-5 ครั้ง



รูปที่ 9.1 แผนภาพแสดงวงจรการหลับ

รูปแบบการหลับเปลี่ยนไปตามอายุ เมื่อโตขึ้นหลับช่วงฝันจะลดลง เด็กทารกใช้เวลาในการหลับช่วงฝันประมาณครึ่งหนึ่ง มากกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ โดยทั่วไปผู้ใหญ่ใช้เวลาอยู่ในการหลับระยะที่ 2 ประมาณร้อยละ 50 และในหลับช่วงฝันประมาณร้อยละ 20 ของการหลับทั้งหมด ที่เหลือประมาณร้อยละ 30 จะอยู่ในระยะอื่นๆ

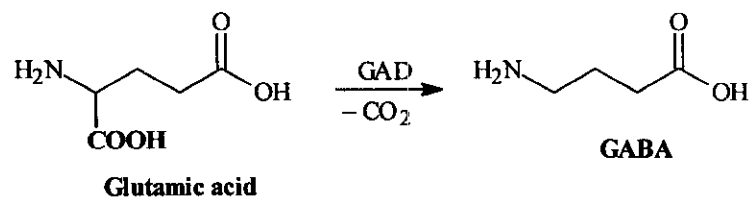
หลับช่วงฝันครั้งแรกเริ่มประมาณ 70-90 นาทีหลังจากเริ่มหลับ วงจรสมบูรณ์กินเวลาประมาณ 110 นาทีโดยเฉลี่ย วงจรแรกของการหลับในแต่ละคืนมักมีหลับช่วงฝันสั้นและหลับลึกยาว เมื่อเวลาผ่านไปหลับช่วงฝันจะเริ่มยาวขึ้นและหลับลึกจะค่อยๆลดลง เมื่อใกล้ตื่นส่วนใหญ่จะใช้เวลาอยู่ในระยะที่ 1, 2 และหลับช่วงฝัน

การหลับและตื่นเกี่ยวข้องกับสัญญาณจากสารส่งกระแสประสาทชนิดต่างๆในสมอง ซึ่งมีทั้งเชิงกระตุ้นและยับยั้ง อาหารและยาที่มีผลกับสมดุลของสัญญาณเหล่านี้จะมีผลต่อความรู้สึกว่องไวหรือความง่วง โดยทั่วไปยานอนหลับมีผลต่อการหลับช่วงฝัน ทำให้การหลับช่วงฝันสั้นลง การใช้ยาเป็นประจำจะทำให้เกิดการติดยา และระยะเวลาหลับช่วงฝันจะกลับมาเท่าเดิมเหมือนหลับปกติ คือประมาณ 20% เมื่อหยุดใช้ยาการหลับช่วงฝันจะนานขึ้นและเริ่มเร็วขึ้น เรียก REM rebound ทำให้หลับไม่สนิท ฝันร้าย สมองพักผ่อนไม่เต็มที่ สภาพจิตใจดีไปจากเดิม ซึ่งจะกินเวลานานกว่าจะกลับสู่สภาพปกติ

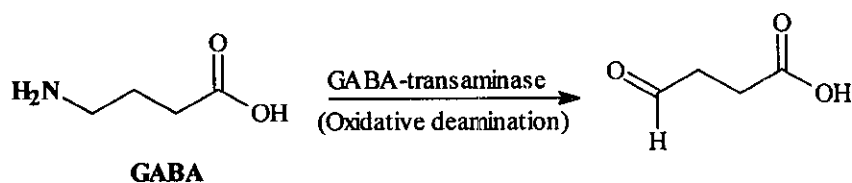
ยานอนหลับที่ดีควรทำให้หลับเร็ว เพิ่มระยะเวลาการหลับ ลดการตื่นในช่วงระหว่างหลับ ไม่รบกวนรูปแบบวงจรการหลับปกติ ไม่มีผลเสียหลังจากตื่น ไม่ทำให้เสพติด และไม่มีปฏิกิริยาต่อกันกับยาหรือสารอื่น เป็นต้น

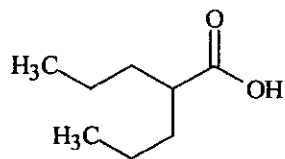
9.2 GABA และ GABA Receptor Complex

γ -Aminobutyric acid (GABA) เป็นสารส่งกระแสประสาทชนิดยับยั้งตัวสำคัญในระบบประสาทส่วนกลางของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีส่วนในการควบคุมการกระตุ้นเซลล์ประสาทผ่านปฏิกิริยาต่อกันกับโปรตีนพิเศษที่ตัวจับ GABA การสังเคราะห์ GABA เริ่มจากการดกลูตามิก มีเอนไซม์ glutamic acid decarboxylase (GAD) เป็นตัวเร่ง ซึ่งมีวิตามิน B6 เป็นปัจจัยร่วม allylglycine ลดการสร้าง GABA โดยยับยั้งการทำงานของ GAD และทำให้ชักได้เนื่องจากการทำงานของ GABA ลดลง



GABA ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา oxidative deamination โดยมีเอนไซม์ GABA-transaminase เป็นตัวเร่ง เอนไซม์นี้ถูกยับยั้งได้ด้วย sodium valproate หรือ valproic acid ซึ่งทำให้ปริมาณของ GABA สูงขึ้น

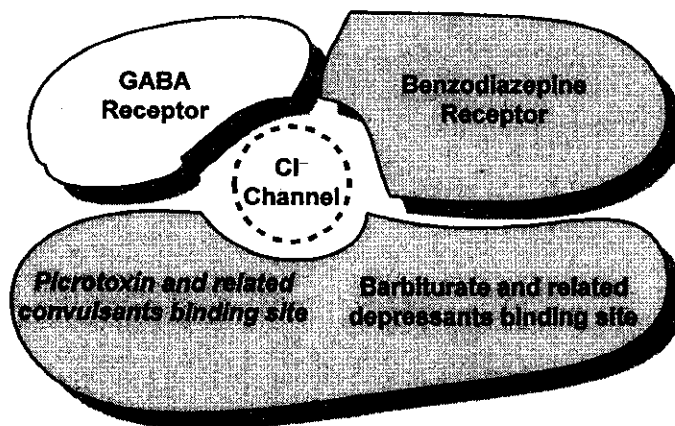




Valproic acid

การรวมตัวที่ตัวจับ GABA ช่วยให้ช่องทางของคลอไรด์ไอออนเปิด Cl^- จะเข้าไปในเซลล์และทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์มีความเป็นลบมากขึ้น สารที่มีปฏิกิริยาต่อบริเวณรวมตัวต่างๆที่ตัวจับ GABA จะมีผลต่อปฏิกิริยาของ GABA เช่น บริเวณรวมตัวเฉพาะของ benzodiazepines สารกลุ่มนี้เป็นสารที่ใช้เป็นยานอนหลับ ลดอาการวิตกกังวล และแก้ชัก แต่ก็ยังมีข้อจำกัดที่มีอาการข้างเคียงค่อนข้างมาก ด้วยเหตุดังกล่าวจึงมีการค้นคว้าสารอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีต่างไปจาก benzodiazepines แต่มีผลต่อตัวจับ GABA เช่นกัน

ตัวจับสารชนิด GABA ประกอบด้วยหลายหน่วยย่อย (subunit) แต่ละหน่วยมีกรดอะมิโนประมาณ 450 เรสิดิวส์ โดยมีบริเวณรวมตัวสำหรับสารแต่ละประเภทหลายบริเวณใกล้ๆกัน เช่น บริเวณสำหรับ GABA, บริเวณสำหรับ benzodiazepines, และบริเวณรวมตัวอีกแห่งหนึ่งสำหรับบาร์บิทูเรทและยาแก้ชัก เช่น picrotoxin เป็นต้น



รูปที่ 9.2 แบบจำลอง GABA Receptor Complex แสดงบริเวณรวมตัวย่อยแต่ละประเภท

ตัวจับชนิด GABA มีหลายชนิด บางชนิดเป็น ligand-gated ion channel เมื่อรวมกับ GABA ทำให้ Cl^- เข้าสู่เซลล์ประสาท และบางชนิดเป็น G-protein-coupled receptor

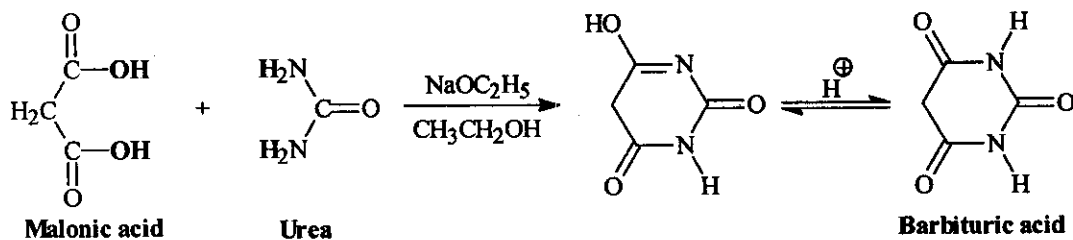
ทำให้ K^+ ออกมาภายนอกเซลล์ประสาท ทั้งสองกรณีทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์มีความเป็นลบมากขึ้น ยานอนหลับยาระงับประสาทเป็นสารที่กีดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนใหญ่กระตุ้นการทำงานของ GABA และสามารถรวมกับตัวจับสารได้ที่ตัวจับเฉพาะด้วย

GABA และ benzodiazepines จะรวมตัวที่บริเวณเฉพาะ และต่างก็เสริมการรวมตัวของอีกฝ่ายด้วย คาดว่าการรวมตัวของยากกลุ่ม benzodiazepines ที่บริเวณรวมตัวจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างบริเวณรวมตัวของ GABA ทำให้มีความสามารถในการรวมตัวกับ GABA สูงกว่าเดิม และช่วยให้ตัวจับสารอยู่ในโครงสร้างที่ทำให้ช่องผ่านของ Cl^- เปิด ในทางกลับกันการรวมตัวระหว่าง GABA ที่บริเวณเฉพาะก็จะช่วยการรวมตัวของ benzodiazepines ที่บริเวณรวมตัวเฉพาะเช่นกัน และทำนองเดียวกันบาร์บิทูเรทก็ช่วยในการรวมตัวของ GABA เช่นเดียวกับกรณีของ benzodiazepines

การแก้ชกของบาร์บิทูเรทบางชนิด เช่น pentobarbital เกิดผ่านการรวมตัวที่บริเวณเฉพาะของ picrotoxin/barbiturate ทำให้ Cl^- เข้าไปในเซลล์เพิ่มขึ้นซึ่งทำให้ศักย์ไฟฟ้าเป็นลบมากขึ้น และไม่มี การเปลี่ยนขั้ว ในทางกลับกันสารที่ทำให้ชัก เช่น picrotoxin จะรวมตัวที่บริเวณนี้และปิดกั้นการรวมตัวของ GABA ที่บริเวณเฉพาะโดยทำให้โครงสร้างของบริเวณรวมตัวสำหรับ GABA เปลี่ยนแปลงจน GABA ไม่สามารถเข้าไปรวมตัวได้ ช่องผ่านของ Cl^- จึงปิดและเป็นเหตุให้เกิดการชัก จะเห็นได้ว่าถ้าสารที่ทำให้ชักและยาแก้ชกรวมตัวที่บริเวณเดียวกันจะต้องให้ผลตรงข้ามกัน ดังนั้นการออกฤทธิ์ที่ตัวจับ GABA จะขึ้นกับความสามารถของสารเหล่านี้ในการเปิดหรือปิดช่องผ่านของ Cl^- เป็นส่วนใหญ่

9.3 Barbiturates

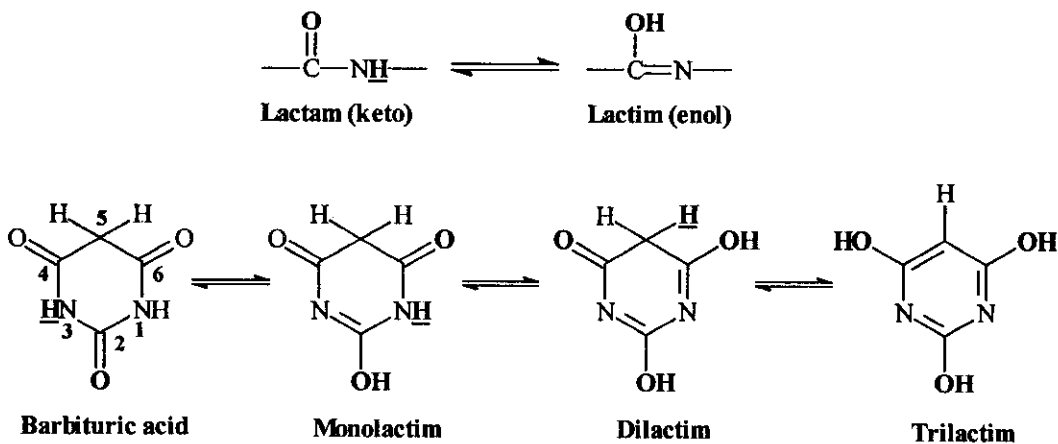
Barbiturates เป็นอนุพันธ์ของกรดบาร์บิทูริก (Barbituric acid) ซึ่งไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง สังเคราะห์โดย Baeyer ในปี ค.ศ. 1863 จากปฏิกิริยา condensation ระหว่างกรด malonic กับยูเรีย ในเอทานอล โดยมี $NaOCH_2CH_3$ อยู่ด้วยในปฏิกิริยา



บาร์บิทูเรทที่ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในต้นคริสต์ศตวรรษที่ 19 คือ barbital เป็นยานอนหลับซึ่งใช้กันมากในช่วงแรกและลดลงอย่างรวดเร็ว เมื่อยากลุ่ม benzodiazepines เข้ามาแทน สาเหตุสำคัญเป็นเพราะการติดยาและดื้อยาอย่างแรง นอกเหนือไปจากขีดความสามารถในการนำไปใช้ที่ค่อนข้างจำกัด มีการสังเคราะห์บาร์บิทูเรทขึ้นมากกว่า 2500 ชนิด แต่ที่นำมาใช้จริงมีเพียงไม่กี่ชนิด

9.3.1 คุณสมบัติและความเป็นกรดของบาร์บิทูเรท

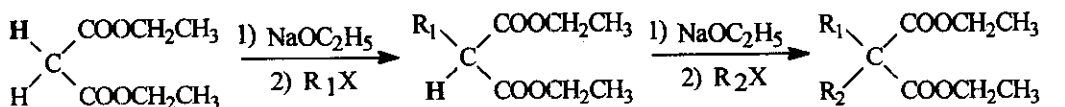
กรดบาร์บิทูริกเป็นสารที่มีหมู่ lactam (cyclic amide) 3 หมู่ เกิดทอโทเมอร์ซีมแบบ lactam-lactim ได้ ให้โครงสร้างแบบ trilactim ที่มีหมู่ OH เกาะกับวงอะโรเมติก ซึ่งเป็นโครงสร้างที่เป็นกรดมากกว่าแบบอื่น



บาร์บิทูเรททุกชนิดเป็นผลึกไม่มีสี ละลายน้ำน้อยมาก ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์และตัวทำละลายอินทรีย์ เกลือโซเดียมของบาร์บิทูเรทละลายน้ำได้ดี ความเป็นกรดขึ้นกับจำนวน และตำแหน่งของหมู่แทนที่ที่ H เมื่อเปรียบเทียบค่า pK ของกรดบาร์บิทูริกและบาร์บิทูเรท พบว่าอนุพันธ์ที่มีการแทนที่ 1 แห่ง ที่ตำแหน่ง 1 หรือ 5 และอนุพันธ์ที่มีการแทนที่ 2 แห่ง ที่ตำแหน่ง 1, 3 หรือ 1, 5 มีความเป็นกรดพอกๆกับกรดบาร์บิทูริก โดยมีค่า pK พอกๆกับค่า pK1 ของกรดบาร์บิทูริก (ประมาณ 4.98) การแตกตัวเป็นเพราะอนุพันธ์เหล่านี้อยู่ในทอโทเมอร์แบบ lactim เป็นส่วนใหญ่

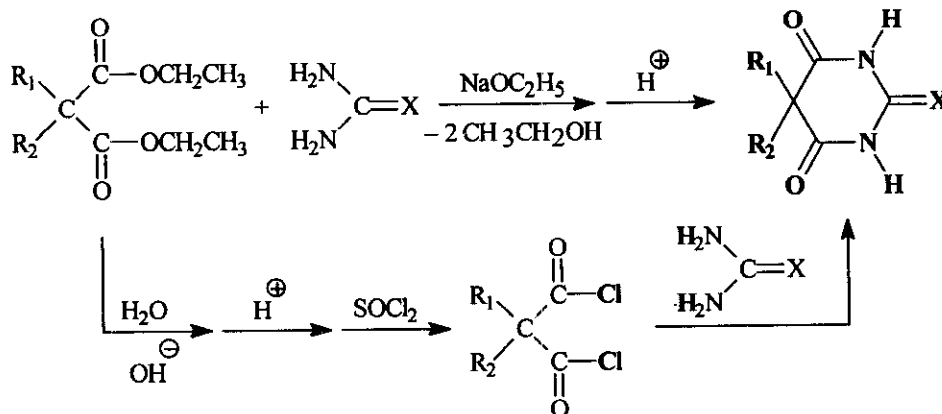
9.3.2 การสังเคราะห์บาร์บิทูเรท

การเตรียมบาร์บิทูเรทแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเป็นการเตรียม monoalkyl และ dialkyldiethyl malonate ช่วงหลังเป็นปฏิกิริยา condensation กับยูเรีย หรือ thiourea ดังนี้

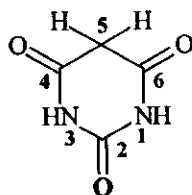


Monoalkyldiethyl malonate

Dialkyldiethyl malonate



9.3.3 ลักษณะของสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

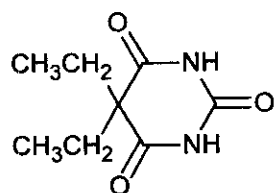


Barbituric acid

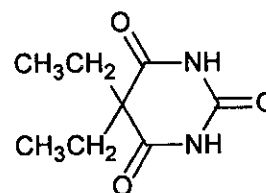
กรดบาร์บิทูริกไม่มีฤทธิ์กดประสาท โครงสร้างที่มีผลการออกฤทธิ์ได้แก่ อนุพันธ์ที่มีการแทนที่ที่ C-5, N-1 หรือ N-3 และที่อะตอมของ O ที่ C-2

การแทนที่ที่ C-5

- ต้องมีการแทนที่ H ที่ C-5 หมู่แทนที่มักจะต่างกัน หมู่ใดหมู่หนึ่งในนี้มักจะมียขนาดเล็ก เช่น $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ หรือ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- โดยทั่วไปถ้าจำนวนคาร์บอนเพิ่มฤทธิ์กดประสาทจะเพิ่มด้วย แต่ถ้ามากไปอาจมีฤทธิ์กระตุ้น การออกฤทธิ์จะดีที่สุดถ้าผลรวมของ C ในหมู่แทนที่ที่ C-5 อยู่ระหว่าง 6-10



Barbital < Amobarbital



- สารที่เป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ซึ่งกันและกัน จะมีผลการออกฤทธิ์พอกๆกัน
- ในจำนวนคาร์บอนที่เท่ากัน ถ้ามีแขนง โดยเฉพาะมี 3° C จะมีความแรงในการออกฤทธิ์ดีกว่า และช่วงการออกฤทธิ์สั้นกว่า
- ในจำนวนคาร์บอนที่เท่ากัน ถ้าหมู่แทนที่เป็นวงแหวน ทั้งชนิดอะลิเฟติกและอะโรมาติก ความแรงในการออกฤทธิ์จะสูงกว่าพวกโซ่เปิด
- ในจำนวนคาร์บอนที่เท่ากัน ถ้ามีพันธะไม่อิ่มตัวอยู่ด้วย ช่วงการออกฤทธิ์จะสั้นกว่าหมู่แทนที่ชนิดอิ่มตัว



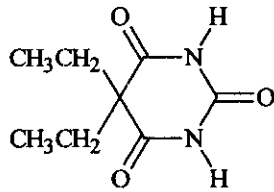
- ถ้ามีอะตอมของแฮโลเจนที่หมู่แทนที่ จะเพิ่มความแรงในการออกฤทธิ์ หมู่อะตอมชนิดมีขั้วอื่นๆ เช่น -OH, -NH₂, -COOH, -SO₃H และคาร์บอนิล ผลการออกฤทธิ์จะหายไป
- สารที่มีหมู่ฟีนิลเป็นหมู่แทนที่ที่ C-5 จะมีฤทธิ์แก้ชักได้

การเปลี่ยนแปลงที่อื่น ๆ

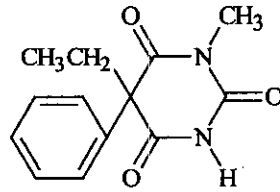
- ◆ การแทนที่ H ที่ N-1 (หรือ N-3) ด้วย -CH₃ หรือ -CH₂CH₃ ทำให้เริ่มออกฤทธิ์เร็วและออกฤทธิ์สั้นลง และทำให้เกิดการกระตุ้น เช่น ทำให้กล้ามเนื้อกระตุก เป็นผลไม่พึงประสงค์ด้วย
- ◆ การแทน O ที่ C-2 ด้วย S จะได้ thiobarbiturate ทำให้เริ่มออกฤทธิ์เร็วและช่วงการออกฤทธิ์สั้นลง ถ้า S เข้าแทนที่มากกว่านี้ ทำให้ความแรงการออกฤทธิ์ลดลง
- ◆ ถ้ามีการเปลี่ยน O ที่ตำแหน่งใดๆ เป็นหมู่ imino (=NH) ทำให้ผลการออกฤทธิ์หายไป

9.3.4 การจำแนกตามช่วงการออกฤทธิ์

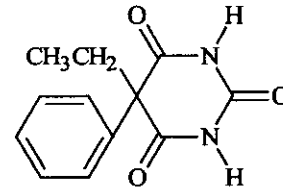
1. ยาที่มีช่วงการออกฤทธิ์นาน (Long-acting drugs; 6 ชั่วโมง หรือนานกว่า) ได้แก่ barbital, mephobarbital และ phenobarbital ทำให้เกิดการสงบระงับมากกว่าทำให้หลับ การละลายในไขมันค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น จึงถึงบริเวณออกฤทธิ์และเริ่มออกฤทธิ์ช้ากว่า และด้วยเหตุผลเดียวกันกว่ายาจะสิ้นสุดการออกฤทธิ์ก็ใช้เวลานานด้วย



Barbitital

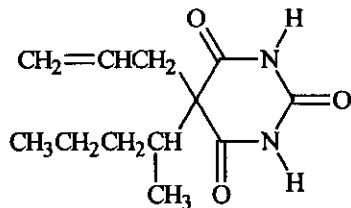


Mephobarbital

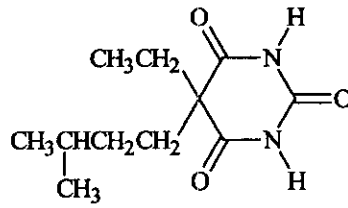


Phenobarbital

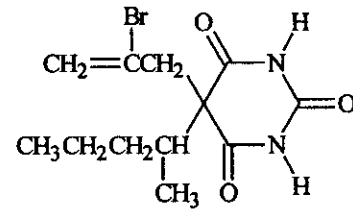
2. ยาที่มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น-ปานกลาง (Short & Intermediate-acting drugs) ใช้คลายกังวลและเป็นยานอนหลับ ละลายในไขมันดีกว่าพวกแรก จึงเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่า นอกจากนี้ยังรวมตัวกับโปรตีนในพลาสมาดีกว่าจึงทำให้กระจายไปสู่เนื้อเยื่ออื่นๆได้ ที่ถูกนำไปใช้อย่างผิดๆมักจะอยู่ในกลุ่มนี้



Secobarbital

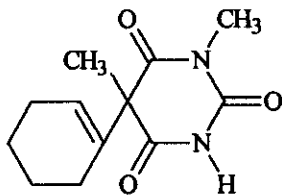


Amobarbital

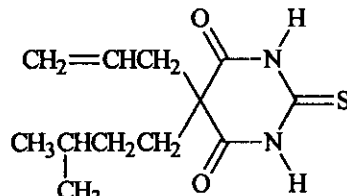


Butallylnolal

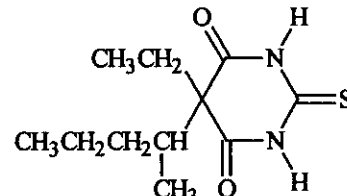
3. ยาที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นมาก (Ultra-short-acting drugs) ยาในกลุ่มนี้จะละลายในไขมันสูง การออกฤทธิ์จึงเริ่มเร็ว ใช้เป็นยาสลบแบบฉีด รวมตัวได้ดีกับโปรตีนในพลาสมา ยาจึงกระจายตัวไปสู่เนื้อเยื่ออื่นๆได้ ทำให้ช่วงการออกฤทธิ์สั้น ยาหมดฤทธิ์เร็ว



Hexobarbital



Thiamyral



Thiopental

9.3.5 การเปลี่ยนแปลงสภาพในร่างกาย

บาร์บิทูเรทถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับส่วนใหญ่ การเปลี่ยนแปลงทำให้การละลายในไขมันลดลง ความเข้มข้นของยาในสมองจะลดลงทำให้ฤทธิ์ยาหมดไป โดยทั่วไปการเปลี่ยนแปลงเกิดดังนี้

- ออกซิเดชันที่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C-5 ให้แอลกอฮอล์ ฟีนอล คีโตน หรือกรดคาร์บอกซิลิก ขึ้นกับลักษณะหมู่แทนที่ และถูกขับถ่ายหรือคอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิคและถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย
- ไฮโดรไลซิสที่พันธะอะไมด์ในวงแหวนให้อนุพันธ์ของ acylurea ซึ่งละลายน้ำได้
- Desulfurization ในกรณีที่ยาเป็น thiobarbiturate
- Dealkylation ที่ N แต่ปฏิกิริยาเกิดได้ช้า และอาจได้เมแทบอไลต์ที่ยังมีฤทธิ์เช่นเดิม เช่น mephobarbital ถูกเปลี่ยนสภาพให้ phenobarbital

9.3.6 ลักษณะการออกฤทธิ์

บาร์บิทูเรทมีผลกับตัวจับ GABA ออกฤทธิ์โดยรวมกับตัวจับบริเวณรวมตัวย่อยในตัวจับ GABA และสามารถเสริมผลการทำงานเชิงยับยั้งของ GABA ได้ บาร์บิทูเรทลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางทุกส่วน โดยเฉพาะบริเวณก้านสมองซึ่งควบคุมการตื่นและการหลับ การยับยั้งการทำงานของสิ่งเร้า (ยกเว้นตัวกระตุ้นความปวด) ช่วยให้หลับ บาร์บิทูเรทลดเวลาการหลับระยะที่ 3, 4 และ REM sleep เกิดอาการเมายาเมื่อตื่นขึ้น

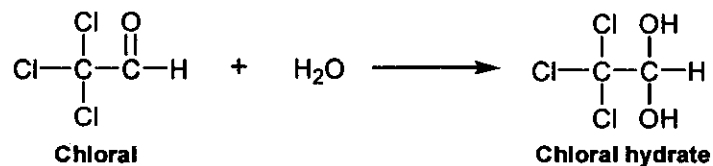
การใช้ติดต่อกันนานๆทำให้เกิดการนอนไม่หลับ ปริมาณที่ใช้อาจสูงขึ้นเพื่อทำให้หลับ ทำให้ดื้อยาและติดยาได้ เมื่อหยุดใช้บาร์บิทูเรททำให้เกิด REM rebound ได้ สำหรับอาการถอนยาจะเกิดหลังจากรับยาครั้งสุดท้าย 8-12 ชั่วโมง อาจจะสิ้นสุดใน 16 ชั่วโมง ไปถึง 5 วัน ขึ้นกับปริมาณยาที่ใช้อยู่ประจำ มีอาการหงุดหงิด นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ กล้ามเนื้อกระตุก และใน 48-72 ชั่วโมงต่อมาอาการจะรุนแรงมากขึ้น

การใช้บาร์บิทูเรททำให้การทำงานของระบบเอนไซม์ในตับเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงของสารอื่นที่เข้าไปในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงเร็วขึ้น ทำให้ผลการออกฤทธิ์ของยาหลายชนิดลดลง เช่น chlorpromazine, griseofulvin และ coumarines

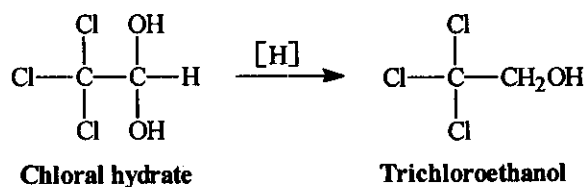
9.4 Non-Barbiturates

9.4.1 แอลกอฮอล์-แอลดีไฮด์

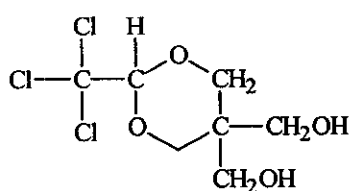
1) อนุพันธ์ของ Chloral



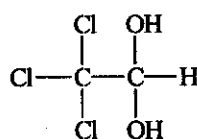
Chloral เป็นของเหลวคล้ายน้ำมัน ปฏิกิริยาเพิ่มน้ำที่เกิดกับสารนี้จะให้ผลึก *chloral hydrate* ซึ่งนำมาใช้เป็นยานอนหลับ ในปี ค.ศ. 1869 เป็นยานอนหลับรุ่นเก่าที่ยังคงใช้อยู่ มีรายงานว่าสารนี้ไม่รบกวนสมดุลของการนอนหลับ ไม่เกิดอาการเมาค้าง และไม่เกิดการหายใจ เมื่อเข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับให้ *trichloroethanol* ดังนี้



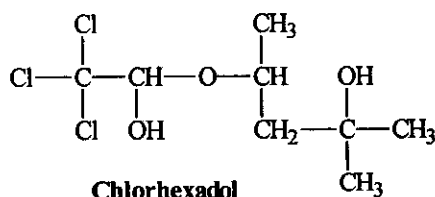
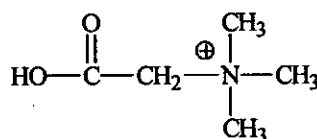
Chloral hydrate เร่งการทำงานของระบบเอนไซม์ที่เปลี่ยนสภาพยา ไม่มีฤทธิ์บรรเทาความปวดเช่นเดียวกับบาร์บิทูเรท เป็นสารที่ให้ทางปากหรือเป็นยาเหน็บทางทวารหนัก ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร อนุพันธ์หลายชนิดถูกเตรียมขึ้นเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ เมื่อสารเหล่านี้อยู่ในร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพให้ *chloral* หรือ *trichloroethanol* เช่น



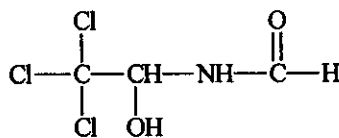
Penthrichloral



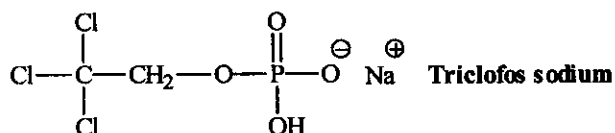
Chloral betaine



Chlorhexadol



Chloralformamide

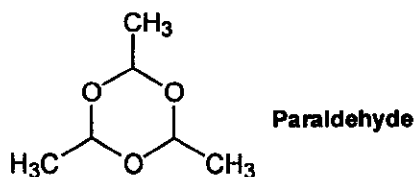


Triclofos sodium

Penthrichloral และ *chloral betaine* ถูกเปลี่ยนแปลงในทางเดินอาหารให้ *chloral* ส่วน *chlorhexadol* และ *chloralformamide* จะให้ *chloral* หลังจากถูกดูดซึมไป

แล้ว และ triclofos sodium จะถูกไฮโดรไลส์อย่างรวดเร็วให้ trichloroethanol

2) Paraldehyde



เป็น trimer ของอะซีตาลดีไฮด์ เป็นของเหลวไม่มีสี มีกลิ่นฉุนเฉพาะตัว รสขม ออกฤทธิ์เร็ว ทำให้เยื่อเมือกกระคายเคืองเช่นเดียวกับ chloral hydrate แต่ความแรงในการออกฤทธิ์ต่ำกว่า เมื่อถูกแสงและอากาศจะสลายให้อะซีตาลดีไฮด์ และถูกออกซิไดส์ต่อให้กรดอะซีติก จึงต้องเก็บในที่มืดซิด

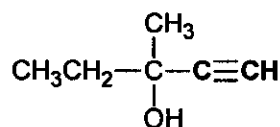
3) Ethanol

เป็นแอลกอฮอล์ในเหล้า เบียร์ ไวน์ ถูกดูดซึมได้ง่ายจากทางเดินอาหาร อัตราการดูดซึมเร็วพอกับน้ำ การดูดซึมในกระเพาะอาหารจะเพิ่มขึ้นถ้าความเข้มข้นเพิ่มขึ้นจนถึงจุดที่การบีบตัวของกระเพาะอาหารถูกขัดขวาง อาหารในกระเพาะจะขัดขวางการดูดซึมที่บริเวณนี้ด้วย สำหรับการดูดซึมที่บริเวณลำไส้เล็กไม่ขึ้นกับองค์ประกอบทั้งสองอย่างนี้

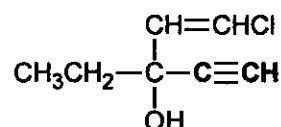
เอทานอล 2-10% ถูกขับถ่ายรูปเดิมทางปอดและไต ที่เหลือถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับให้อะซีตาลดีไฮด์และอะซีเตต หรือ acetyl CoA ซึ่งจะเข้าวัฏจักรเครบส์ (Kreb's cycle) และถูกออกซิไดส์เป็น CO₂ และ H₂O บางส่วนถูกเปลี่ยนเป็นลิพิด

9.4.2 แอลกอฮอล์ที่เป็นอนุพันธ์ของอะเซทิลีน

ลักษณะที่สำคัญ คือ เป็น 3° แอลกอฮอล์ มีหมู่ $\text{—C}\equiv\text{CH}$ ที่คาร์บอนที่มีหมู่ —OH เกาะอยู่ ได้แก่ methylpentynol และ ethchlorvynol



Methylpentynol



Ethchlorvynol

สารชนิดแรกพบระหว่างการค้นคว้ายากดประสาทส่วนกลางที่มีหมู่ —OH ขณะ

เดียวกันได้พบด้วยว่าแอลกอฮอล์ชนิด 3° มีผลการออกฤทธิ์ดีกว่า 2° และ 1° ตามลำดับ เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงสภาพช้ากว่า สารชนิดหลังออกฤทธิ์เร็ว ช่วงการออกฤทธิ์สั้น ที่ปริมาณยาสูง 14 เท่าของที่ใช้เป็นยานอนหลับ ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

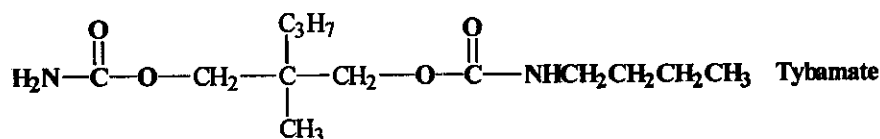
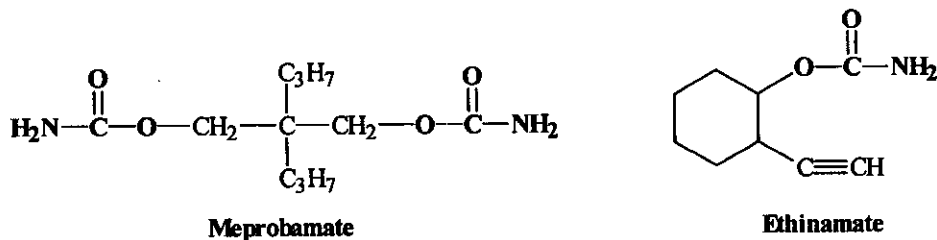
9.4.3 สารอื่นที่มีในไตรเจน

1) Carbamates หรือ Urethanes

ยูรีเทน หรือเอสเทอร์ของกรดคาร์บาไมก ($\text{H}_2\text{N}-\text{COOH}$; carbamic acid) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างแอมโมเนีย หรืออะมีน กับ chloroformate ($\text{Cl}-\text{COOR}$) หรือระหว่างยูเรีย กับแอลกอฮอล์



โดยทั่วไปยูรีเทนละลายน้ำได้บ้าง ไม่เสถียร ถูกไฮโดรไลสได้เร็วทั้งในสภาวะที่เป็นกรดหรือเบส อนุพันธ์ของยูรีเทนที่เป็นยาหลายชนิดถูกไฮโดรไลสได้ที่ pH ของร่างกาย ทำใหยานั้นๆหมดฤทธิ์ได้ ที่เป็นยาระงับประสาท ได้แก่ meprobamate, tybamate และ ehtinamate



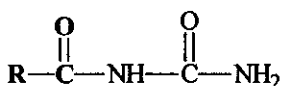
Meprobamate ใช้คลายกังวล ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวได้ดี เริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์คล้ายบาร์บิทูเรทที่มีช่วงการออกฤทธิ์ปานกลาง แต่ความสามารถในการออกฤทธิ์และพิษต่ำกว่า เมื่อใช้ไปนานๆทำให้เกิดการเสพติดได้

เช่นกัน สารนี้ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่ถูกขับถ่ายในรูปของ hydroxymeprobamate และค่อนข้างเกิดกับกรดกลูคูโรนิก

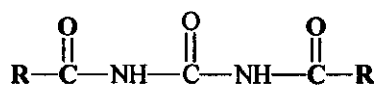
Ehtinamate เริ่มออกฤทธิ์เร็ว ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ไม่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว ถ้าใช้ไปนานๆทำให้ดื้อยาและเสพติด มีฤทธิ์กล่อมประสาท

2) Acyclic Ureides

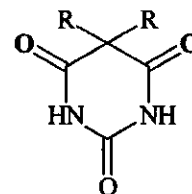
Ureides เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง ยูเรียกับแอซิดคลอไรด์ เอสเทอร์ หรือแอซิด แอนไฮไดรด์ หมู่ NH₂ ของยูเรียอาจเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งสองด้านให้ ureides ที่เป็นโซ่เปิด หรือเป็นวง



Monoureides



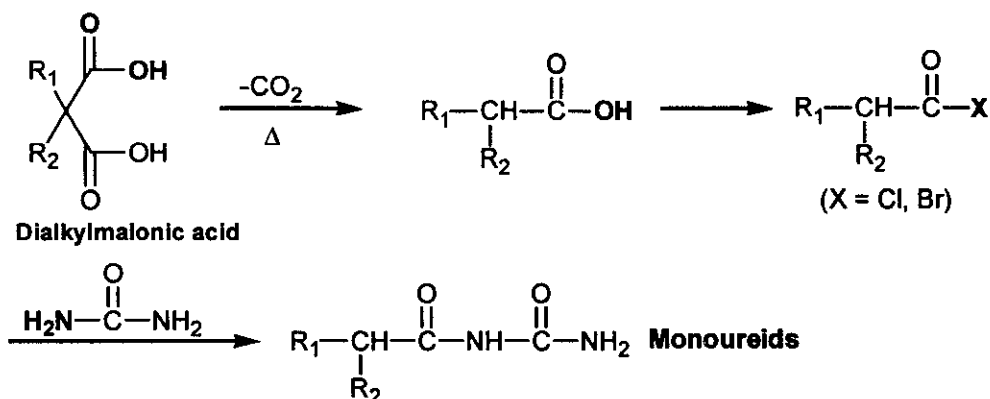
Diureides



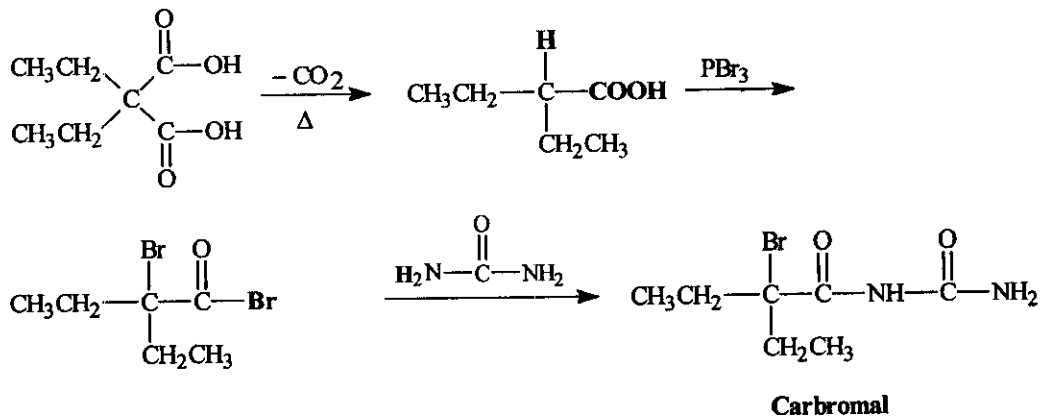
Cyclicdiureides
(Barbiturates)

Ureides แบบโซ่เปิดมีฤทธิ์กดประสาทอย่างอ่อน ใช้บรรเทาความเครียด ในโมเลกุลจะมี N ที่ถูกขนาบด้วยหมู่คาร์บอนิล ทำให้มีอะตอมของไฮโดรเจนที่เป็นกรดสามารถทำปฏิกิริยากับเบส ได้เกลือเช่นเดียวกับบาร์บิทูเรท

การเตรียม monoureides จาก monoalkyl- หรือ dialkylmalonic acid ดังนี้



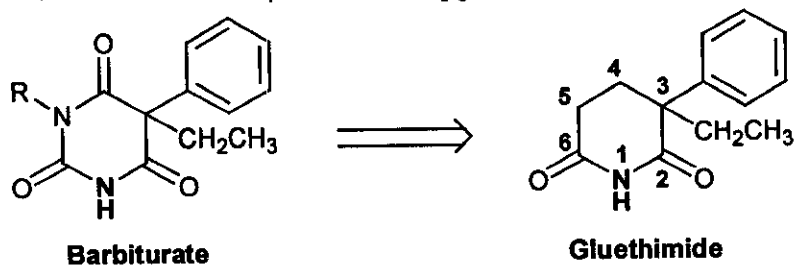
เช่น การเตรียม carbromal



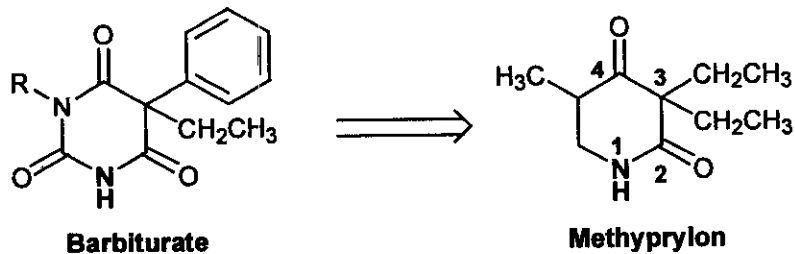
3) Piperidinediones และ Quinazolinones

สารกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของอะไมด์ หรืออิมิดที่มีโครงสร้างเป็นวง มีลักษณะคล้ายบาร์บิทูเรท ได้แก่ *gluethimide*, *methprylon* และ *methaqualone*

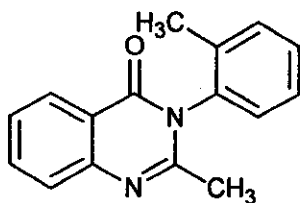
Gluethimide เป็นอนุพันธ์ของ piperidine-2,6-dione โครงสร้างคล้ายบาร์บิทูเรท มี H ของหมู่อะไมด์ที่เป็นกรด (pKa 9.2) แต่ขาดหมู่อะไมด์ไปอีก 1 หมู่ มีค่าสัมประสิทธิ์การกระจายระหว่างชั้นไขมันและชั้นน้ำสูง ไม่ระงับความปวด ไม่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว การเปลี่ยนแปลงจะเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ที่ตำแหน่งต่างๆ ตามด้วยการคอนจูเกตกับกรด กลูคูโรนิก



Methprylon เป็นอนุพันธ์ของ piperidine-2,4-dione คล้ายบาร์บิทูเรท แต่เป็นกรดอ่อนกว่า เพราะขาดหมู่คาร์บอนิลไป 1 หมู่ (ตำแหน่ง 6) ละลายได้ในแอลกอฮอล์ ละลายน้ำได้บ้าง ช่วงการออกฤทธิ์ปานกลาง เมื่อเปลี่ยนแปลงแล้วถูกขับถ่ายออกได้ทั้งทางปัสสาวะและทางน้ำดี



Methaqualone เป็นอนุพันธ์ของ quinazolinone เคยนำมาใช้ในสหรัฐอเมริกา แทนกลุ่มบาร์บิทูเรท เป็นสารที่มีผลการออกฤทธิ์กว้างขวางกว่า ต่อมาพบว่ามีอันตรายสูงเมื่อได้รับเข้าไปพร้อมกับแอลกอฮอล์ ภายหลังจึงห้ามใช้



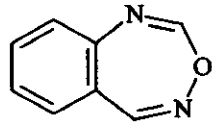
Methaqualone

9.5 Benzodiazepines

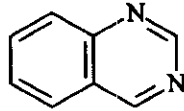
การค้นพบยาในกลุ่ม benzodiazepines เป็นจุดสำคัญในการค้นพบสารปรับสภาวะอารมณ์รุ่นปัจจุบัน ก่อนหน้านี้น้ำสารโบรไมด์และ chloral hydrate ได้เข้ามาแทนยาในกลุ่มฝิ่นในศตวรรษที่ 18 เพราะทำให้เสพติด ซึ่งต่อมาช่วงทศวรรษ 1930 ได้ถูกยาในกลุ่มบาร์บิทูเรทซึ่งขณะนั้นถือว่าปลอดภัยกว่าเข้ามาแทน ผลเสพติดจากยาในกลุ่มบาร์บิทูเรททำให้มีการใช้กลุ่ม phenothiazines และ meprobamate ซึ่งทำให้เสพติดน้อยกว่าเข้ามาแทนในการคลายกังวลในช่วง 1950 แต่ phenothiazines มีอาการข้างเคียงสูง และ meprobamate มีความสามารถในการออกฤทธิ์ต่ำ

ในปี ค.ศ.1954 ที่ห้องทดลองทางเคมีของบริษัท *Hoffmann-La-Roche* ในนิวเจอร์ซีย์ *Dr. Leo H. Sternbach* ได้ศึกษาสารประกอบกลุ่ม heptoxdiazines ซึ่งไม่ทราบผลทางชีวภาพ ต่อมาพบว่าสารเหล่านี้เป็นสารประเภท quinazoline-3-oxide มีวงแหวน 6 อะตอม (แทนที่จะเป็นวงแหวน 7 อะตอม) แม้ว่าได้สังเคราะห์ขึ้นมาถึง 40 ชนิด แต่ไม่มีตัวใดเลยที่มีผลทางเภสัชวิทยา ในที่สุดก็ได้นำสารชนิดหนึ่งในกลุ่มทำปฏิกิริยากับ CH_3NH_2 ซึ่งได้ผลึกสีขาว ละลายน้ำได้ และให้รหัสสารนี้เป็น Ro 5-0690 เพื่อเก็บไว้หาผลทางเภสัชวิทยาภายหลัง

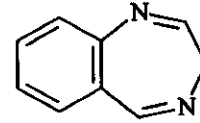
Dr. Sternbach ทิ้งสารนี้ไว้ถึงปีครึ่ง ต่อมาเมื่อเก็บทำความสะอาดห้องทดลองในปี ค.ศ. 1957 จึงพบสาร และได้ส่งไปทดสอบหาผลทางเภสัชวิทยา เดือนกรกฎาคมปีเดียวกัน และได้คำตอบกลับมาว่าสารนี้มีผลกับสัตว์ทดลองเช่นเดียวกับ meprobamate โดยมีผลการออกฤทธิ์แรงกว่าทั้งในแง่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวด้วย ภายหลังพบว่าสารนี้ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม quinazolines และจากข้อมูลทางสเปกโตรสโกปีและการศึกษาทางกลไกปฏิกิริยา พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงขั้นตอนสุดท้าย ให้โครงสร้างที่เป็น 1,4-benzodiazepine ซึ่งมีวงแหวน 7 อะตอมอยู่ด้วย สารที่ได้นี้คือ **Chlordiazepoxide**



Heptodiazine



Quinazoline



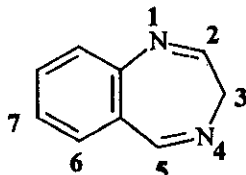
1, 4-Benzodiazepine

Chlordiazepoxide ได้รับอนุมัติจาก FDA ในเดือนกุมภาพันธ์ 1960 ประมาณ 1 เดือนต่อมาออกมากับที่รู้จักกันทั่วไปในชื่อ Librium[®] บันทึกแรกสุดที่เกี่ยวกับผลการรักษาได้ตีพิมพ์ครั้งแรกในเดือนมีนาคม 1960 ลงในวารสาร Journal of the American Medical Association ต่อมาในปี ค.ศ. 1963 ก็มี Diazepam หรือ Valium[®] ซึ่งออกฤทธิ์ได้แรงกว่าประมาณ 5-10 เท่าตามมา และ Oxazepam ก็ตามมาในเดือนมิถุนายน 1965

สารประกอบในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เป็นยากล่อมประสาท ทำให้สงบ ระวัง แก้อาการชัก และทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวได้ ใช้ในการระงับอาการวิตกกังวล มี 30 กว่าชนิดที่ใช้ทางการแพทย์ เป็นยานอนหลับที่ดีกว่ายากล่อมบาร์บิทูเรท หรือ meprobamate ออกฤทธิ์โดยรวมกับบริเวณรวมตัวเฉพาะที่ตัวจับ GABA และช่วยให้ความสามารถในการรวมระหว่าง GABA กับตัวจับ GABA ที่สัมผัสประสาทดีขึ้น

ยากล่อมประสาทที่มีโครงสร้างเป็น 1,4-benzodiazepine มีผลการออกฤทธิ์สูง ปริมาณยาที่ใช้ต่ำ (ปริมาณต่อครั้งอยู่ในช่วง 1-20 mg. เมื่อเทียบกับ meprobamate ที่ใช้ 200-300 mg.) ข้อดีอย่างหนึ่งของยากล่อมนี้คือ เมื่อใช้เพียงชนิดเดียวแม้ในปริมาณที่มากกว่าที่ควรจะเป็น ไม่ค่อยทำให้ถึงแก่ชีวิต ซึ่งต่างจากบาร์บิทูเรท อย่างไรก็ตามการใช้ร่วมกับยากดประสาทอื่นๆ หรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ทำให้ตายได้

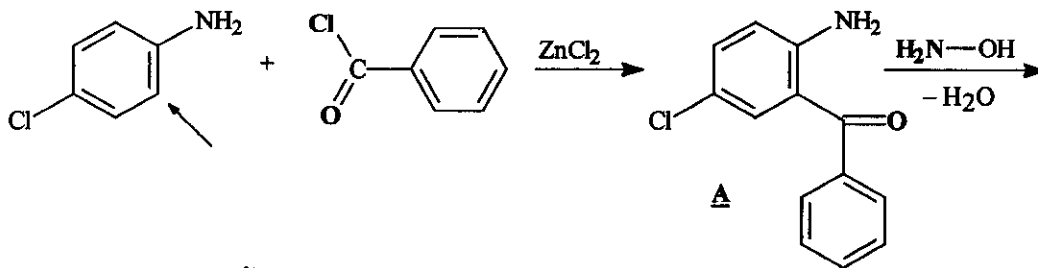
9.5.1 อนุพันธ์ของ 1,4-Benzodiazepine



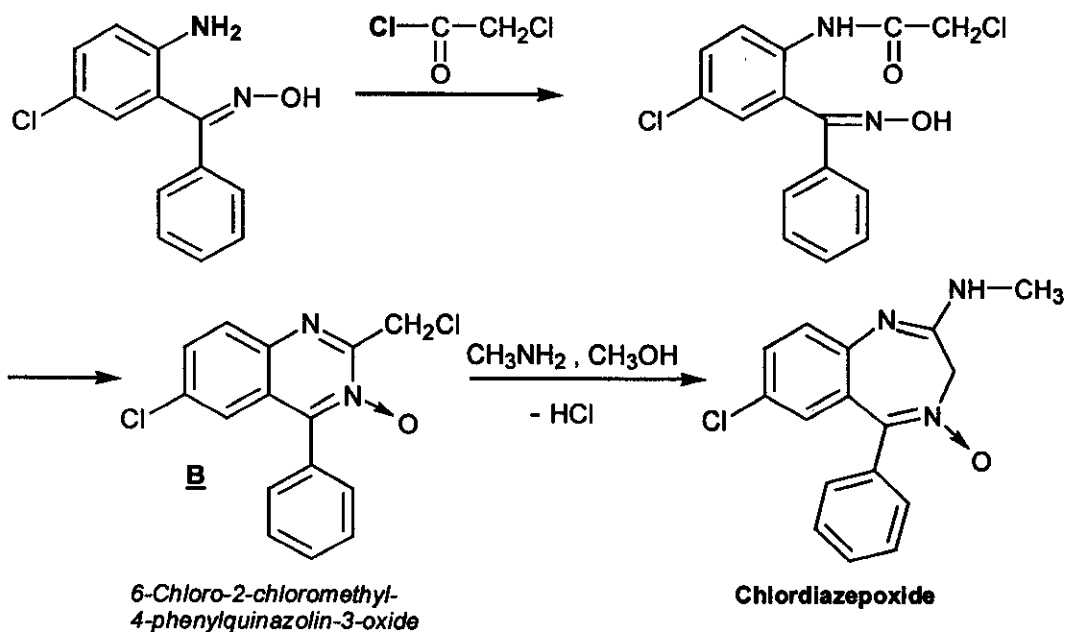
1, 4-Benzodiazepine

1) Chlordiazepoxide และ cyprazepam

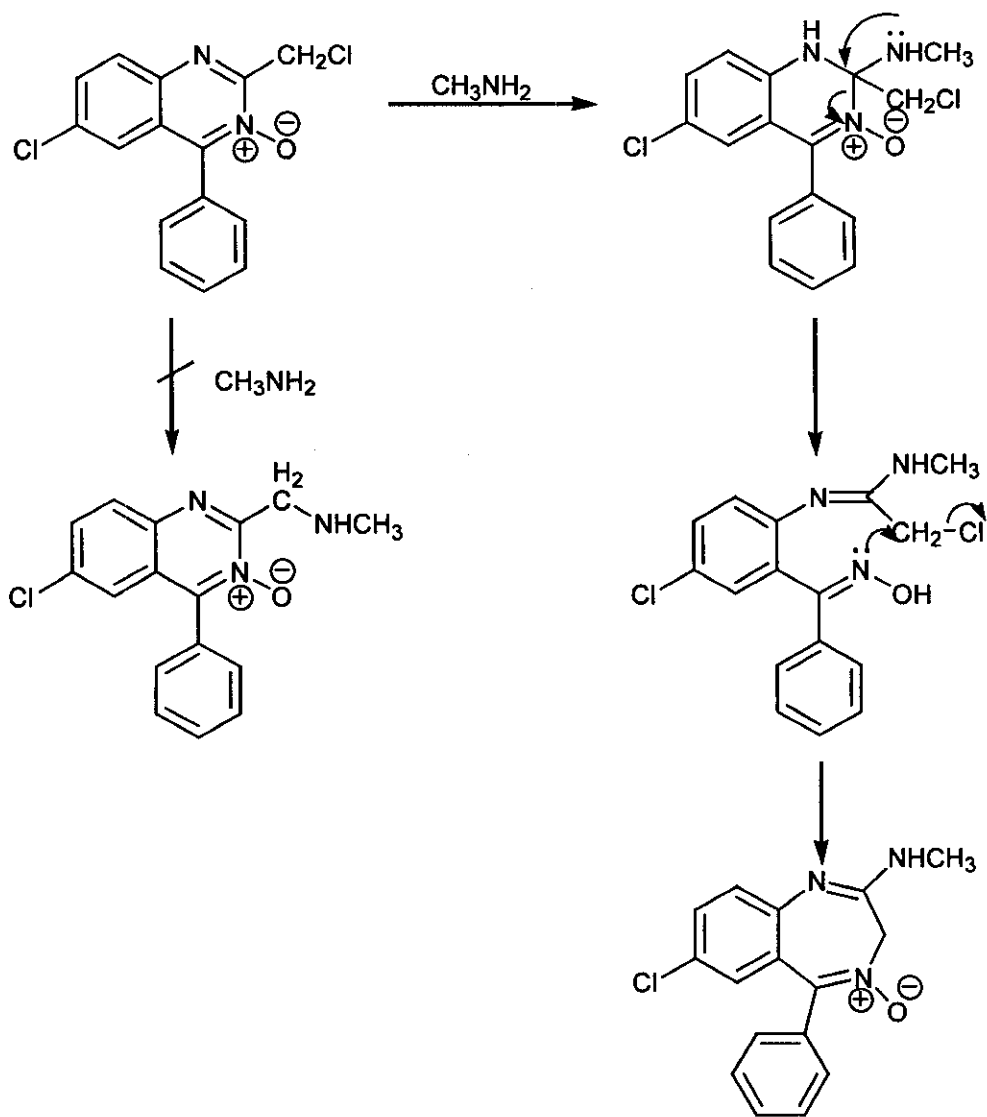
การสังเคราะห์ chlordiazepoxide และ cyprazepam เริ่มจาก 4-chloroaniline ทำปฏิกิริยากับ benzoyl chloride โดยมี ZnCl₂ เป็นตัวเร่ง ให้ผลิตภัณฑ์ A ดังนี้

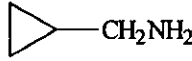


ผลผลิตในขั้นที่ 2 ให้สารประกอบ oxime ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับ chloroacetyl chloride จะเกิดปฏิกิริยา N-acetylation และ condensation ภายในโมเลกุล ให้ 6-chloro-2-chloromethyl-3-phenylquinazolin-3-oxide เมื่อทำปฏิกิริยาต่อกับ methylamine จะเกิดการขยายวงและได้ chlorodiazepoxide เกิดขึ้น



Chlordiazepoxide เกิดจากสาร B โดยผ่านกลไก ดังนี้

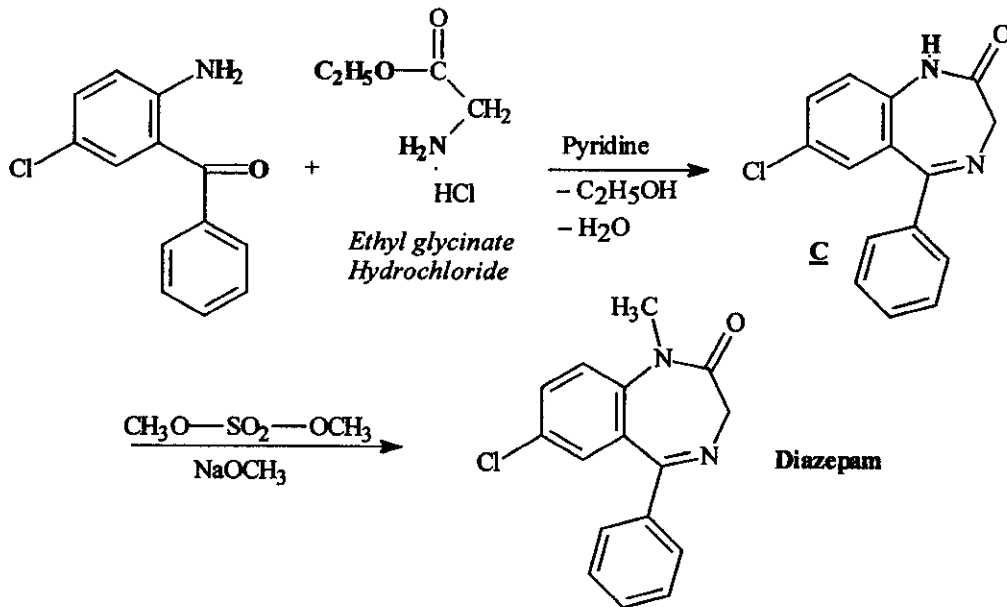


สำหรับ cyprazepam ขั้นสุดท้ายใช้ cyclopropyl methylamine ;  แทน methylamine

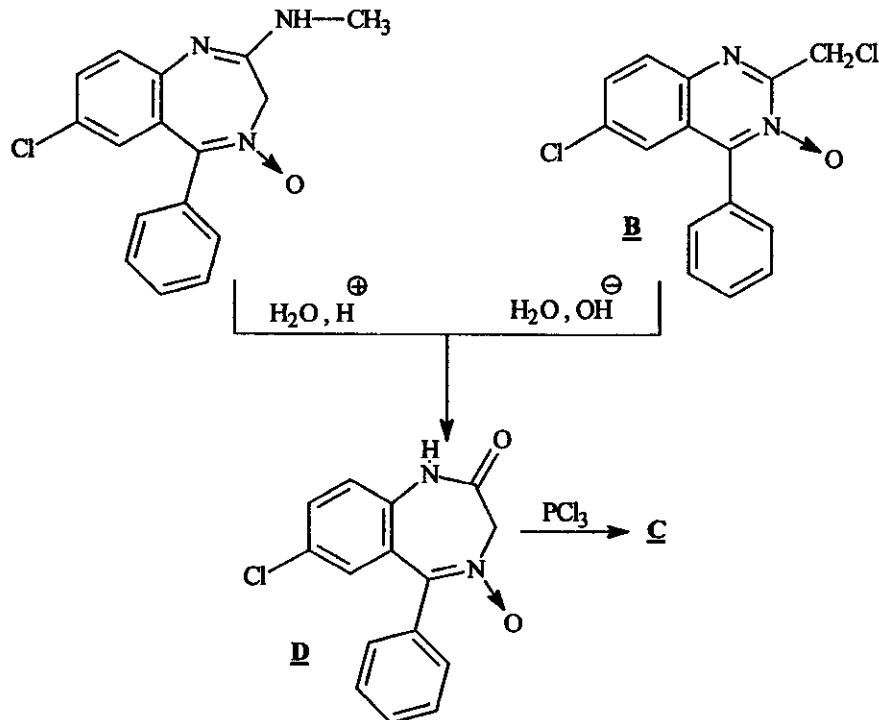
2) Diazepam

สำหรับ Diazepam ซึ่งอยู่ในกลุ่ม 1,4-benzodiazepines เช่นกัน วิธีหนึ่งที่ใช้ในการเตรียม เริ่มจากสาร A ที่ได้จากขั้นแรกในการเตรียม chlordiazepoxide ให้ทำปฏิกิริยากับ ethyl glycinate ได้ desmethyldiazepam (C) เมื่อทำปฏิกิริยา

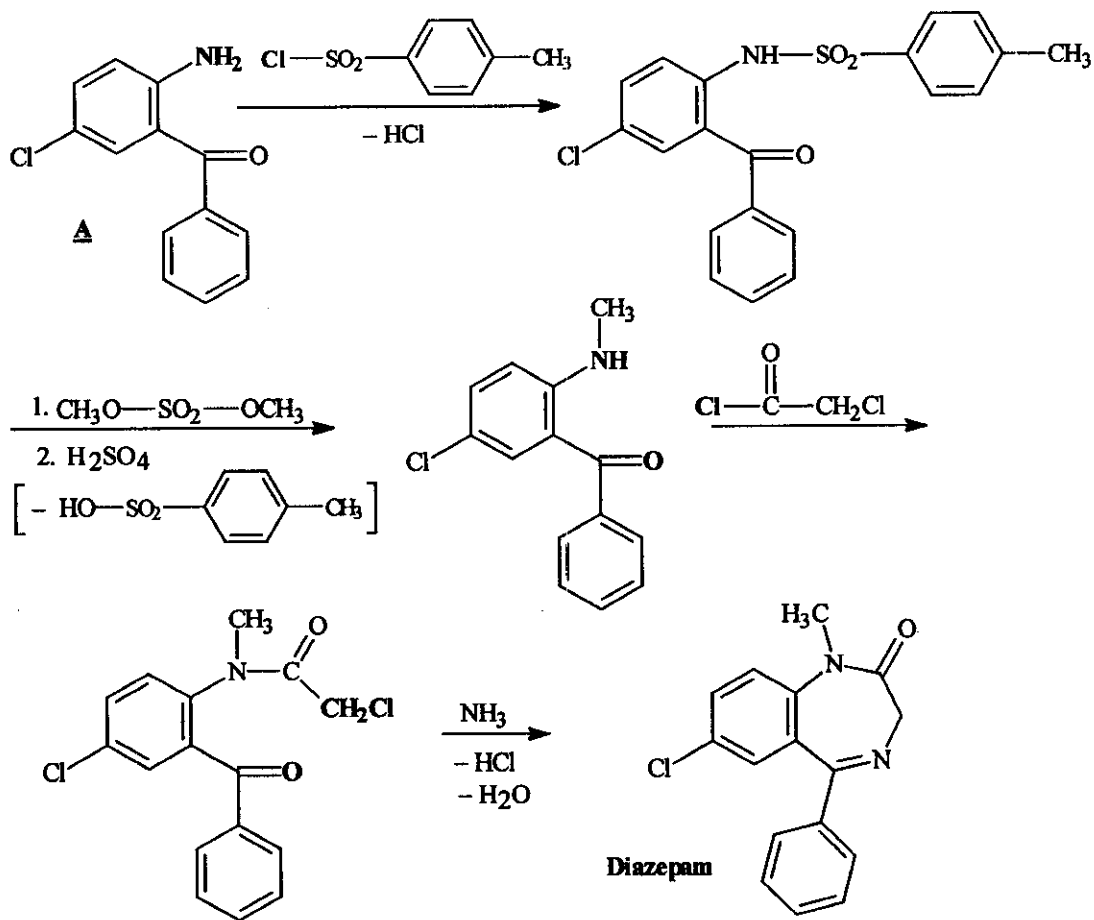
methylation โดยใช้ dimethylsulfate จะได้ diazepam



อินเตอร์มีเดียต **C** อาจได้จากการการไฮโดรไลส์ chlordiazepoxide ในกรด หรือ ไฮโดรไลส์ quinazolin-*N*-oxide (**B**) ในเบส ให้ **D** ซึ่งตามด้วยปฏิกิริยากับ PCl_3



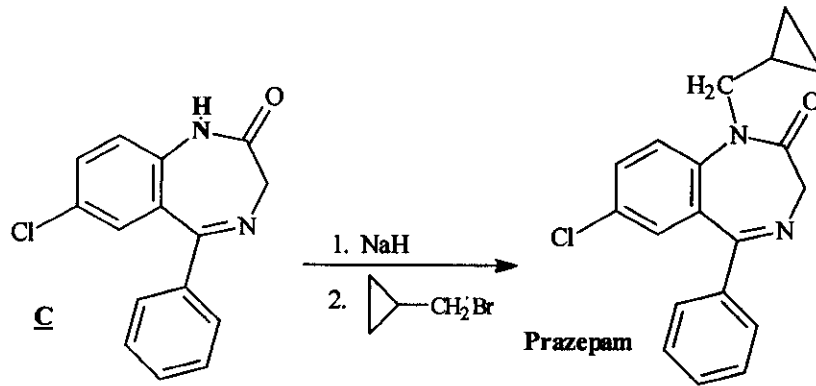
หมู่ CH₃ ที่ ตำแหน่ง N-1 ใน diazepam อาจใส่ไว้ก่อนปัดวงก็ได้ ดังเช่น การเตรียมที่เริ่มจาก A



โดยใช้วิธีการเช่นเดียวกันนี้สามารถเตรียมสาร 1,4-benzodiazepines อื่นๆ ได้ เช่น prazepam และ flurazepam

3) Prazepam

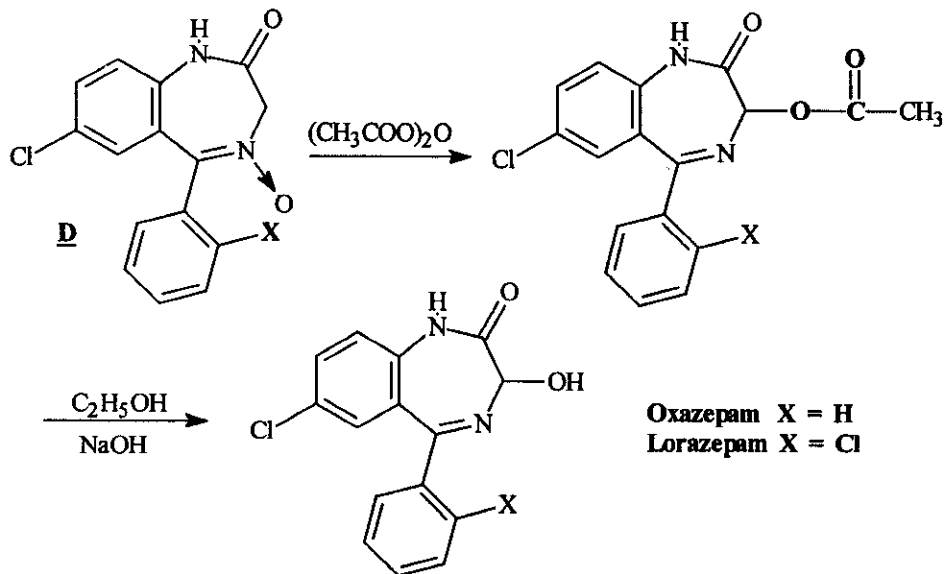
เตรียมโดยปฏิกิริยา alkylation สาร desmethyldiazepam (C) โดยใช้ sodium hydride และ cyclopropylmethyl bromide



4) Oxazepam และ lorazepam

สารทั้งสองชนิดซึ่งมีหมู่ OH ที่ตำแหน่ง 3 เช่นกัน ต่างจาก benzodiazepines อื่นตรงที่เป็นยาที่มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น

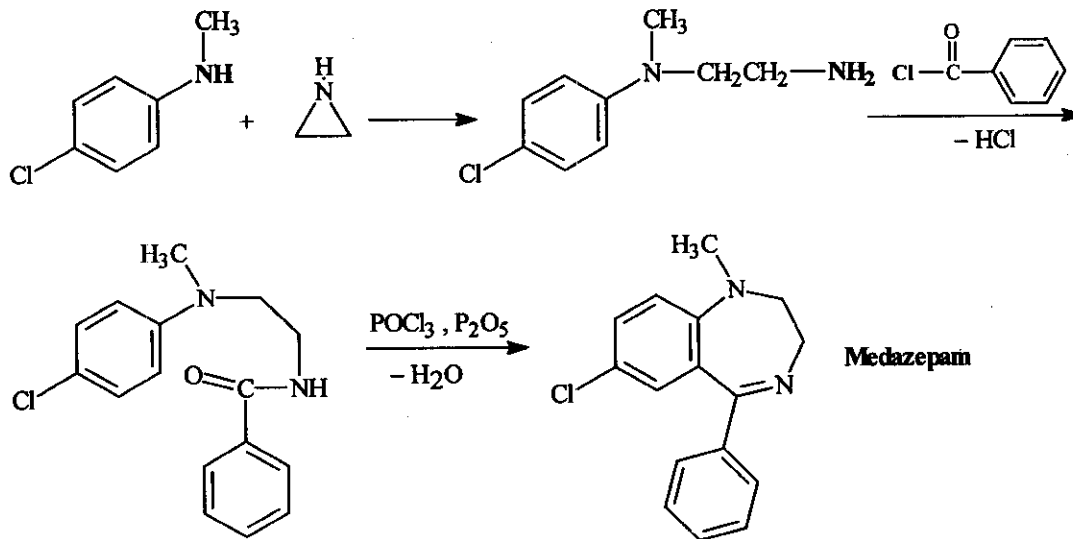
Oxazepam เตรียมจาก *N*-oxide (**D**) ใช้ปฏิกิริยา *Polonovsky rearrangement* ให้ความร้อนสาร **D** โดยมี acetic anhydride อยู่ด้วย จะได้สารที่มีหมู่ acetoxy ที่ตำแหน่ง 3 เมื่อทำปฏิกิริยา alcoholysis จะได้ oxazepam



5) Medazepam

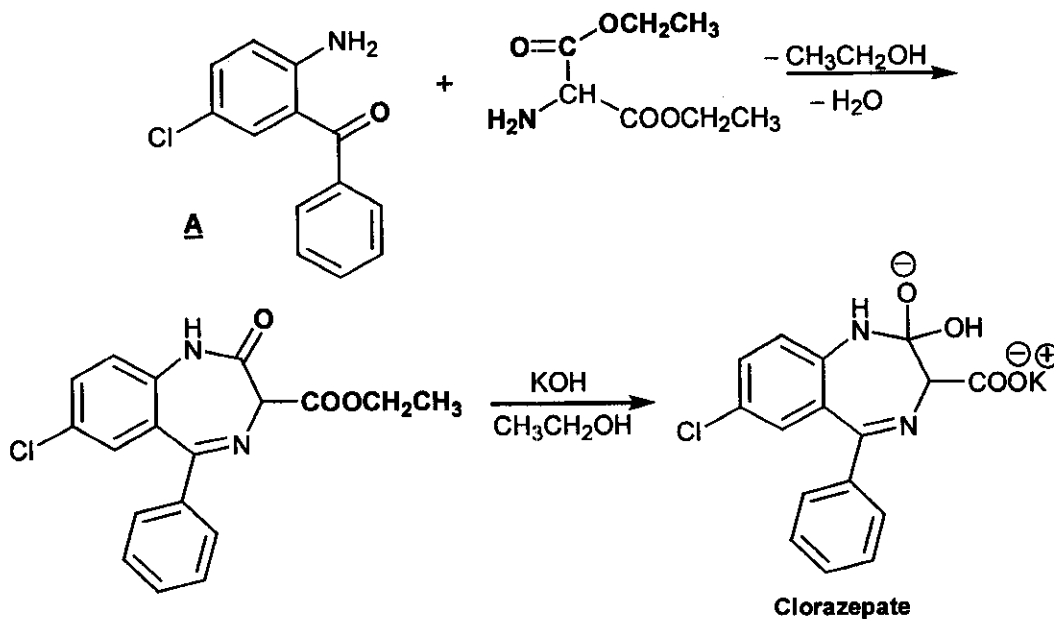
เริ่มจาก 4-chloro-*N*-methylaniline ทำปฏิกิริยากับ aziridine ให้สารประเภท ethylenediamine เมื่อทำปฏิกิริยาต่อกับ benzoyl chloride จะได้สารที่เกิด

ปฏิกิริยาปิดวง แบบ *Bischler-Napieralski* ให้ medazepam



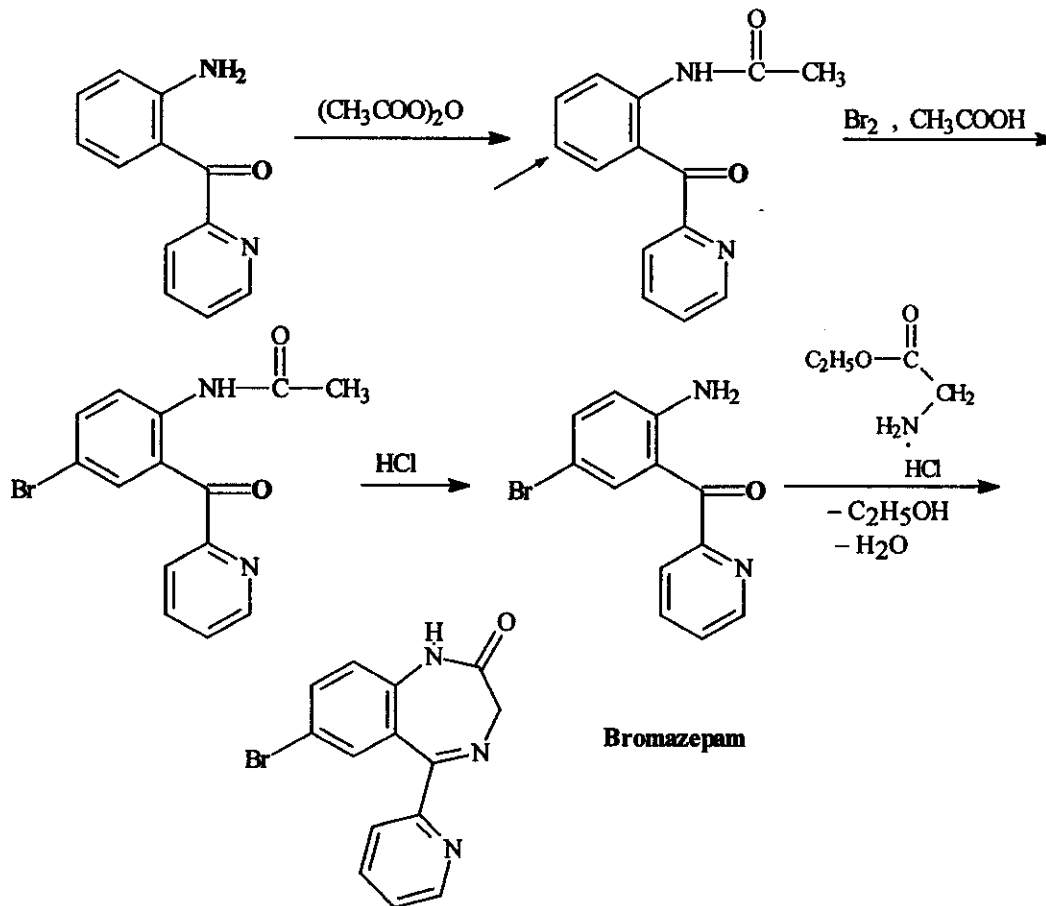
6) Clorazepate

ใช้ในรูป dipotassium salt เตรียมจากปฏิกิริยา condensation ระหว่าง A กับ diethyl aminomalonate hydrochloride และตามด้วยปฏิกิริยากับ KOH ในเอทานอล Clorazepate เกิดปฏิกิริยาขจัด CO₂ ในกระเพาะอาหารให้ C (เป็นเมแทบอลิต์ของ chlordiazepoxide และ diazepam) C ถูกเปลี่ยนสภาพต่อให้ oxazepam



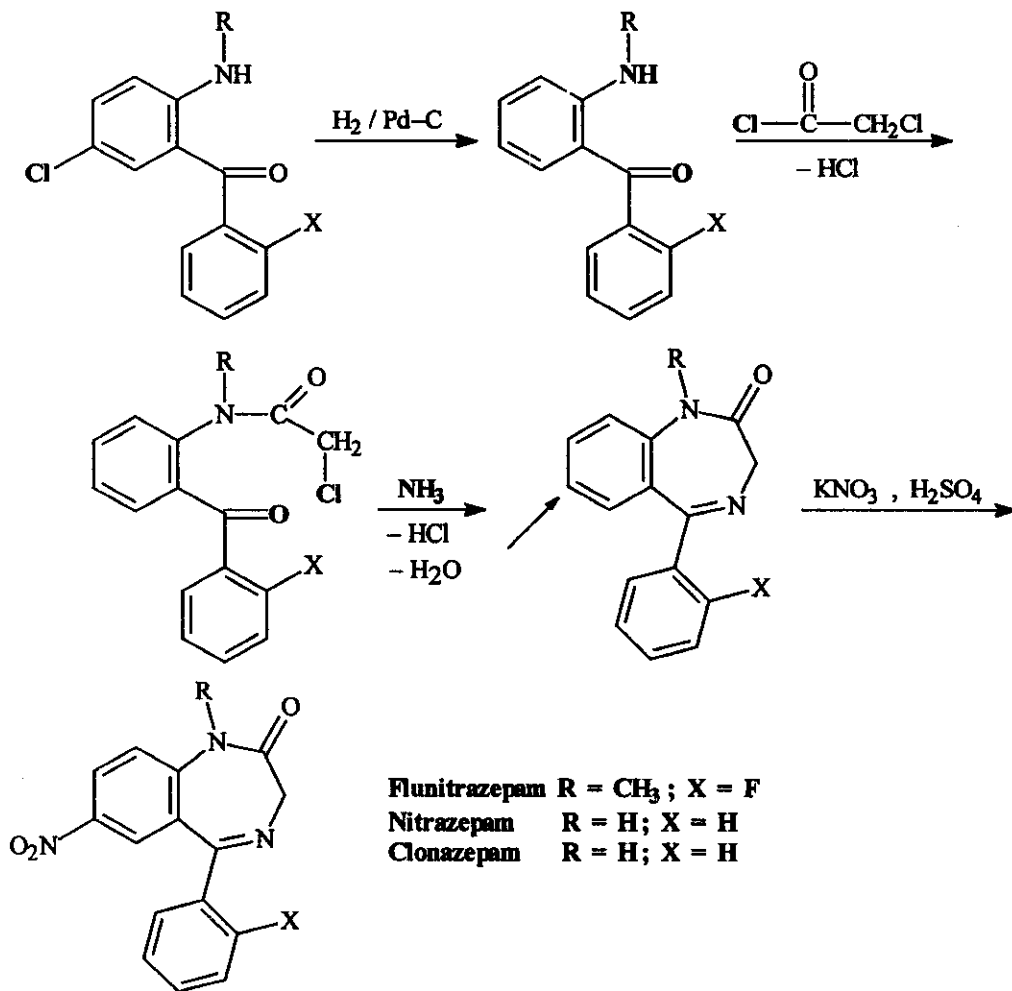
7) Bromazepam

เป็นยาที่มีหมู่ pyridyl แทนหมู่เฟนิลที่ตำแหน่ง 5 ช่วงการออกฤทธิ์ค่อนข้างสั้น เริ่มจาก 2-(2-amino-5-bromobenzoyl)pyridine ซึ่งมีโครงสร้างและใช้วิธีการเตรียมคล้ายกับสาร A ผ่านปฏิกิริยาที่ใช้ ethyl glycinate hydrochloride เช่นเดียวกับที่เตรียม diazepam

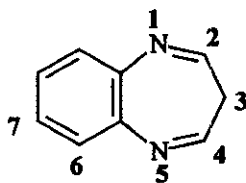


8) Flunitrazepam, nitrazepam และ clonazepam

สารที่มีหมู่ NO_2 ที่ตำแหน่ง 7 เตรียมจากการสร้างวง 1,4-Benzodiazepines ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 7 ก่อน โดยเริ่มที่สารที่มีโครงสร้างคล้าย A จากนั้นจึงทำปฏิกิริยาไนเตรชันเข้าไปเฉพาะที่ตำแหน่งนี้โดยใช้ $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$



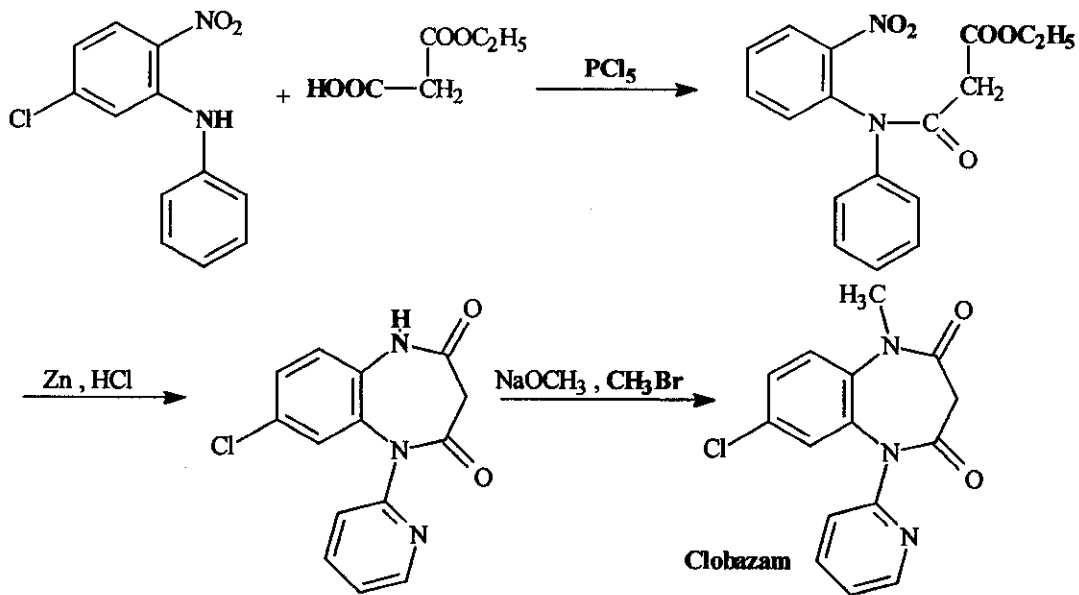
9.5.2 อนุพันธ์ของ 1,5-Benzodiazepine



1,5-Benzodiazepine

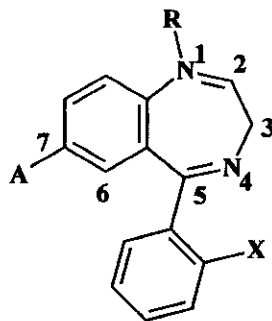
Clobazam เป็นยาก่อมประสาทที่มีโครงสร้างเป็น 1,5-benzodiazepines มีคุณสมบัติคล้ายคลึงสารกลุ่ม 1,4-benzodiazepines เริ่มเตรียมจาก 2-nitro-5-chlorodiphenylamine กับ monoester ของ malonyl chloride ขึ้นต่อมาระหว่างเกิดปฏิกิริยารีดักชันที่หมู่ไนโตร จะเกิดปฏิกิริยา condensation ให้วงแหวน และเมื่อทำ

ปฏิกิริยา methylation ที่ตำแหน่ง N-1 จะได้ clobazam



9.5.3 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

ยากล่อมประสาทที่มีผลการออกฤทธิ์สูง ซึ่งช่วยคลายกังวล ทำให้หลับ แก้อั๊ก และทำให้อึดอัดน้อยลง จะมีโครงสร้างพื้นฐานเป็น 5-aryl-1,4-benzodiazepines



5-Aryl-1,4-benzodiazepines

ส่วนสำคัญของสูตรโครงสร้าง วงแหวน 1,4-benzodiazepines เป็นโครงสร้างที่จำเป็นต้องมี การเปลี่ยนแปลงในส่วนนี้ มีดังนี้

1. หมู่แทนที่ชนิดดึงอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง 7 เช่น หมู่ฮาโลเจน, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, และ $-\text{CN}$ ให้ผลการออกฤทธิ์สูง

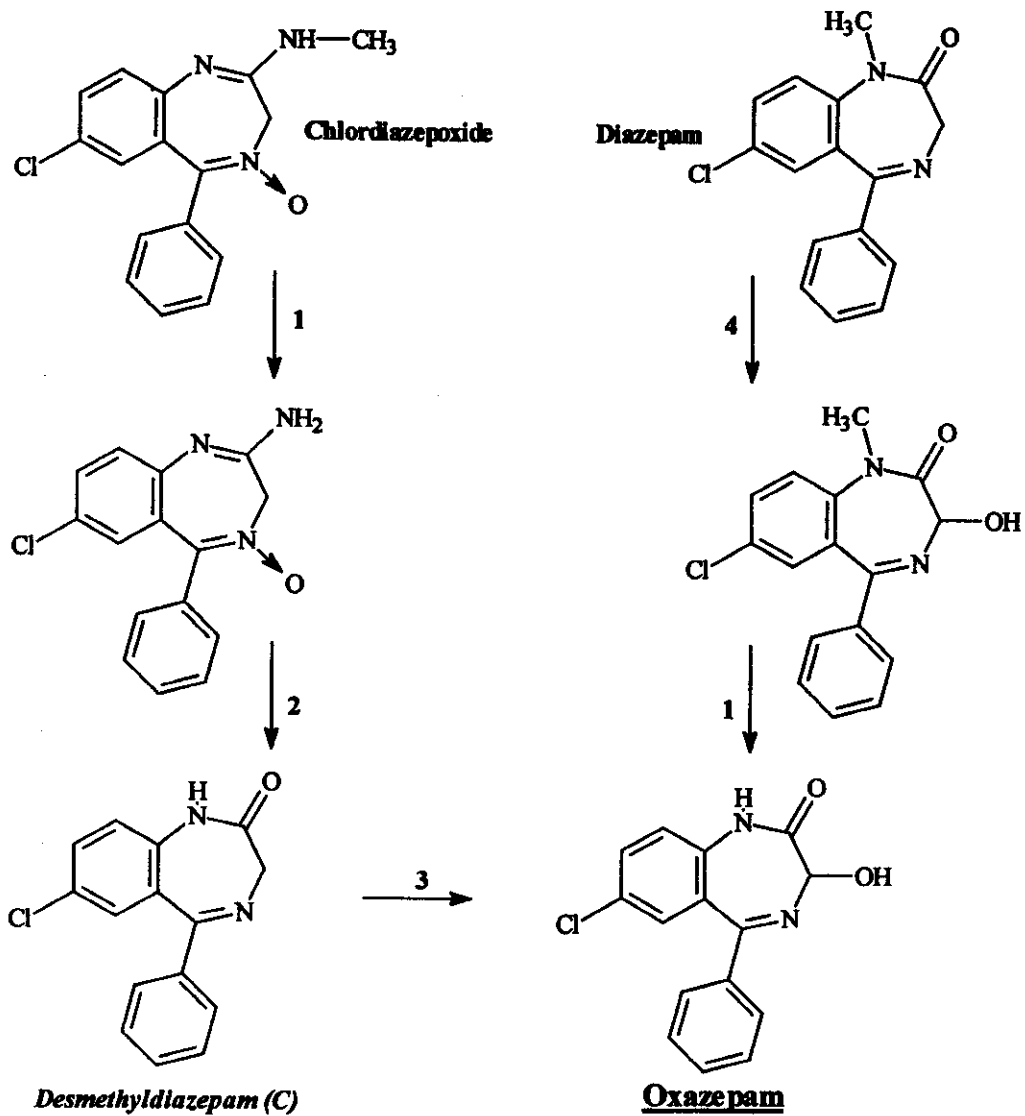
2. ต้องมีหมู่เอริลที่ตำแหน่ง 5 เช่น หมู่เฟนิลในยาส่วนใหญ่ และหมู่ pyridyl ใน bromazepam การเปลี่ยนเป็นหมู่อื่นผลการออกฤทธิ์จะลดลง
3. ที่หมู่เอริลที่ตำแหน่ง 5 ถ้ามีแฮโลเจนอยู่ในตำแหน่งออร์โทจะเพิ่มความแรงในการออกฤทธิ์ ถ้าเป็นการแทนที่ด้วยหมู่อื่นๆ การออกฤทธิ์ลดลง
4. อะตอมของ O ที่ N-4 (N-oxide) ไม่มีความสำคัญในการออกฤทธิ์
5. ที่ตำแหน่ง 2 ถ้าเป็นหมู่คาร์บอนิลผลการออกฤทธิ์จะดีขึ้น (เช่น diazepam > chlrodiazepoxide) แต่ถ้าเปลี่ยนจาก O เป็น S ผลการออกฤทธิ์จะลดลง
6. พันธะ N4-C5 ถ้าเป็นพันธะอิมิตัวผลการออกฤทธิ์จะลดลง
7. วงแหวน 1,4-benzodiazepine อาจเป็น 1,5-benzodiazepine ก็ได้ แต่หมู่เอริลยังคงอยู่ที่ตำแหน่ง 5 เช่นเดิม (เช่น clobazam)

9.5.4 Benzodiazepines ในร่างกาย

เมื่อให้ยาทางปากการดูดซึมจะสมบูรณ์ (80-100%) การดูดซึมรวดเร็ว โดยมีค่า t_{max} ½-1 ชั่วโมง ยากลุ่มนี้ทุกชนิดรวมตัวได้กับโปรตีนในพลาสมา ระดับการรวมตัวจากประมาณ 70% (alprazolam) ถึง 98% (diazepam)

ที่ pH ของเนื้อเยื่อและพลาสมา สารเหล่านี้จะละลายได้ดีในไขมัน ในกลุ่มที่ใช้ละลายกัวงวล diazepam ละลายในไขมันดีที่สุด และ oxazepam การละลายต่ำสุด ดังนั้นสารกลุ่มนี้จึงผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ดี และผ่านรกเข้าไปยังทารกในครรภ์ได้ง่ายด้วย

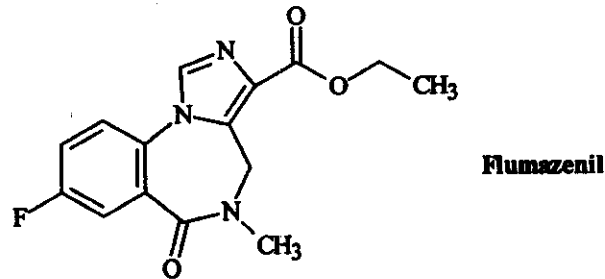
สารกลุ่มนี้ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับในลักษณะที่คล้ายกัน ขึ้นกับหมู่ฟังก์ชันที่มี ปฏิบัติสำคัญได้แก่ oxidative-N-dealkylation, oxidative deamination และออกซิเดชัน ให้เมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์เช่นกัน แต่มีสภาพขั้วมากกว่า ซึ่งภายหลังจะคอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิก และถูกขับถ่ายออกไป เช่น การเปลี่ยนสภาพของ chlrodiazepoxide และ diazepam ที่เกิดผ่าน oxazepam ดังนี้



9.5.5 Benzodiazepine antagonists และ benzodiazepine inverse agonists

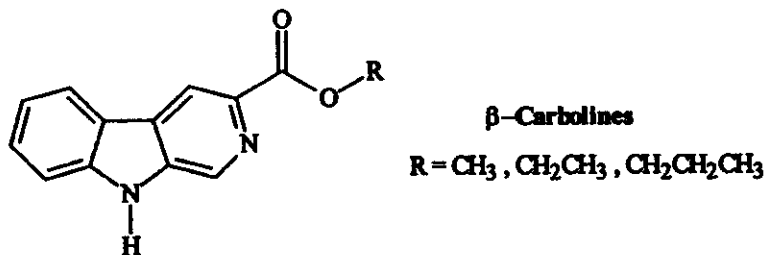
Benzodiazepine antagonists เป็นสารที่รวมกับตัวจับสารเฉพาะของ benzodiazepine แต่ไม่แสดงผลออกมา ทำให้ปิดกั้นการรวมตัวของ benzodiazepine ที่มีต่อตัวจับยา

ชนิดนี้ จึงสามารถระงับการออกฤทธิ์ของ benzodiazepine agonist และ inverse agonist ทุกชนิดได้ เช่น flumazenil ซึ่งเป็น 1,4-imidazobenzodiazepine



Flumazenil เป็น pure benzodiazepine antagonists สามารถขัดขวางการรวมตัวของยากลุ่ม benzodiazepine ที่ตัวจับยาเฉพาะได้

สำหรับ benzodiazepine inverse agonist เป็นสารที่รวมกับตัวจับ benzodiazepine และแสดงผลกระตุ้นออกมาซึ่งตรงข้ามกับผลของ benzodiazepine agonist ทั่วไป เช่น สารกลุ่ม β -carboline ซึ่งสามารถต้านฤทธิ์คลายกังวล แก้อึด และ ช่วยให้หลับของ benzodiazepines ได้ บางชนิดเป็น antagonist ด้วย คือรวมที่ตัวจับสารแต่ไม่แสดงผลการออกฤทธิ์ เพียงเพื่อปิดกั้นการรวมตัวของ benzodiazepines ที่ตัวจับสาร

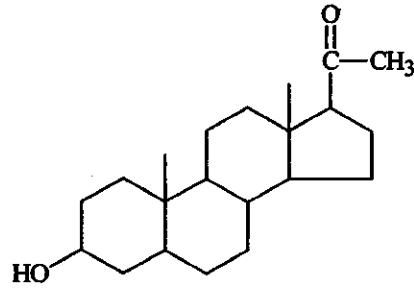


β -CCE (β -carboline carboxylate ethyl ester)

β -CCM (β -carboline carboxylate methyl ester)

β -CCP (β -carboline carboxylate propyl ester)

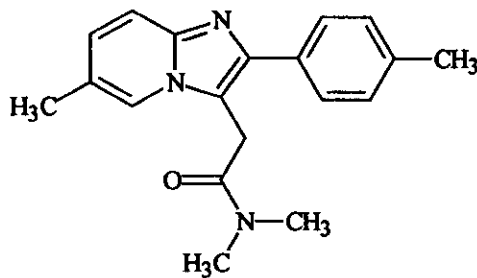
สมองสามารถสร้างทั้งสารที่เพิ่มความกังวล เช่น β -carboline และสารที่ลดความกังวลที่เป็น neurosteroid คือ allopregnanolone ได้ ทั้งคู่มีผลกับตัวจับสารเฉพาะของ GABA ในสมองเช่นกัน



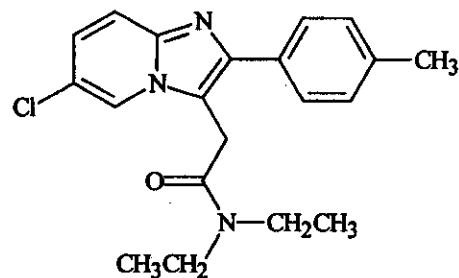
Allopregnanolone

9.5.6 Non-Benzodiazepines

ตัวจับสารเฉพาะของ benzodiazepines หรือ ω receptor แบ่งแยกย่อยออกได้ตามผลที่เกิดขึ้น เช่น คลายกังวล การหลับ การคลายกล้ามเนื้อ แก้วชก และผลอื่นที่คล้ายกัน ตัวจับสารชนิด ω_1 เกี่ยวข้องกับความง่วงและการหลับ ขณะที่ชนิด ω_2 เกี่ยวกับการคลายกังวล แก้วชก และการคลายกล้ามเนื้อ การค้นพบตัวจับสารย่อยต่างๆนี้ นำไปสู่การค้นคว้าสารอื่นที่ไม่ใช่ benzodiazepines ซึ่งพบว่ามีสารหลายชนิดที่เลือกรวมได้ดี เช่น zolpidem และ alpidem ซึ่งเป็นสารประเภท imidazopyridine สารเหล่านี้มีผลกับ ω_1 ได้ดี แต่มีผลกับ ω_2 น้อยกว่า



Zolpidem



Alpidem

สรุป

Hypnosis เป็นสภาวะของความว่างซึ่งนำไปสู่การหลับ สำหรับความกังวลนั้นรวมไปถึงความตึงเครียด ฉุนเฉียว ความหวาดกลัวอย่างไม่มีเหตุผล ซึ่งทำให้เกิดอาการ หงุดหงิดกระวนกระวาย เหงื่อแตก คลื่นไส้ ใจสั่น และนอนไม่หลับ สภาวะการทั้งสองแบบ ถูกนำมาจัดไว้ด้วยกันเนื่องจากยาที่เกี่ยวข้องมีลักษณะทางเภสัชวิทยาคล้ายกัน

วงจรการหลับขึ้นกับอายุ แบ่งเป็น 2 แบบ คือ REM และ non-REM แบบหลังนี้มี 4 ระยะ โดยที่ระยะที่ 3 และ 4 อาจจะรวมเข้าด้วยกันเป็น delta sleep โดยทั่วไปยาที่ช่วยให้หลับมักจะเปลี่ยนรูปแบบวงจรการหลับปกติ เช่น barbiturates และแอลกอฮอล์ กด REM sleep อย่างแรง และ benzodiazepines มีผลกับ non-REM sleep ระยะที่ 3 และ 4

γ -Aminobutyric acid (GABA) เป็นสารส่งกระแสประสาทชนิดยับยั้งในระบบประสาทส่วนกลาง การรวมตัวที่ตัวจับสารเฉพาะของสารนี้ทำให้ช่องผ่านของ Cl^- เปิด Cl^- จะเข้าไปในเซลล์และทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์มีความเป็นลบมากขึ้น (hyperpolarized) ยาระงับประสาท ยานอนหลับและยาลดความกังวล จะออกฤทธิ์ที่ตัวจับ GABA โดยเสริมฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ผลการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คาดว่าเกี่ยวข้องกับ GABA receptor complex

สารที่กล่าวถึงในบทนี้แบ่งได้เป็น

1. Barbiturates
2. Non-Barbiturates
 - แอลกอฮอล์และแอลดีไฮด์
 - แอลกอฮอล์ที่เป็นอนุพันธ์ของอะเซทิลีน
 - สารอื่นที่มีในโคโรเจน
3. Benzodiazepines

บาร์บิทูเรทเป็นยานอนหลับรุ่นเก่า ออกฤทธิ์บริเวณ GABA receptor complex ที่ต่างไปจาก benzodiazepines สารกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของกรดบาร์บิทูริก กรดอ่อน (pKa 7-8) ส่วนใหญ่ในรูปที่ไม่แตกตัวละลายได้ดีในไขมัน โครงสร้างบางแบบมีฤทธิ์แก้ชัก สารเหล่านี้แบ่งตามระยะเวลาออกฤทธิ์เป็น 3 กลุ่ม โดยทั่วไปถูกดูดซึมได้จากบริเวณต่างๆ กระจายตัวได้ดี เร่งการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาอื่นและตัวเอง (enzyme inducer) โดยเร่งการทำงานของ microsomal enzyme ที่ตับได้ดี

Benzodiazepines มีทั้งสารที่เป็น agonists, antagonist และ inverse agonist สารเหล่านี้รวมตัวได้ที่บริเวณเฉพาะสำหรับกลุ่ม benzodiazepines ที่บริเวณ GABA receptor complex สารที่เป็น agonist ใช้แทนกลุ่มบาร์บิทูเรทเพื่อช่วยภาวะนอนไม่หลับ สารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่รวมตัวกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 85-90% สารกลุ่มนี้มีโครงสร้างพื้นฐานเป็น 5-aryl-1,4-benzodiazepines

สารชนิดอื่นๆ เช่น gluethimide, methypylon และ ethchlorvynol ไม่มีข้อที่ดีกว่ากลุ่ม benzodiazepines สำหรับ chloral hydrate มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น

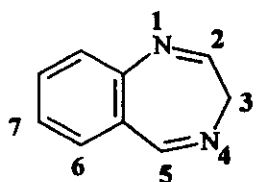
แบบฝึกหัด

(1) เลือกคำตอบที่ถูกต้องเหมาะสมที่สุด

1. ยาระงับประสาท-ยานอนหลับต่อไปนี้ตัวใดเมื่อถูกอากาศจะสลายให้ acetaldehyde
 - 1) Ethanol
 - 2) Paraldehyde
 - 3) Meprobamate
 - 4) Gluethimide
2. จากตัวเลือกในข้อ 1 สารใดเป็นอนุพันธ์ของ piperidinedione
3. การออกฤทธิ์ของ benzodiazepines เกี่ยวกับระบบของสารส่งกระแสประสาทแบบใด
 - 1) Cholinergic
 - 2) Adrenergic
 - 3) Glycine
 - 4) GABA
4. บาร์บิทูเรทเป็นเช่นใด
 - 1) กรดอ่อน-ไม่ละลายในไขมัน
 - 2) เบสอ่อน-ไม่ละลายในไขมัน
 - 3) กรดอ่อน-ละลายในไขมัน
 - 4) เบสอ่อน-ละลายในไขมัน
5. ข้อใดเป็นสารที่กีดการทำงานจากระบบประสาทส่วนกลาง
 - 1) Pentobarbital
 - 2) Paraldehyde
 - 3) Lorazepam
 - 4) 1 และ 2
 - 5) 1, 2 และ 3
6. ใช้เหนียวทำให้เกิดการสลบอย่างรวดเร็ว
 - 1) Thiopental
 - 2) Pentobarbital
 - 3) Lorazepam
 - 4) Chloral hydrate
7. Benzodiazepine antagonists ได้แก่ข้อใด
 - 1) Naltrexone
 - 2) Flunitrazepam
 - 3) Flumazenil
 - 4) Pralidoxime
 - 4) Diphenhydramine
8. ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของบาร์บิทูเรทส่วนใหญ่ขึ้นกับ
 - 1) อัตราการเปลี่ยนแปลงที่ตับ
 - 2) อัตราการขับถ่ายของไต
 - 3) การละลายในไขมันและเวลาที่ใช้ในการกระจายทั่วร่างกาย
 - 4) ความแตกต่างทางพันธุกรรมในคนแต่ละคน
9. Ion channel ชนิดใดที่เกี่ยวข้องกับ GABA receptor complex
 - 1) Chloride
 - 2) Sodium
 - 3) Potassium
 - 4) Calcium

10. ข้อใดต่อไปนี่ที่เกี่ยวกับยากลุ่ม non-benzodiazepine : zolpidem ที่จริง
- 1) เป็นสารประเภท imidazopyridine สารเหล่านี้มีผลกับตัวจับ benzodiazepine ประเภท ω_1 ได้ดี
 - 2) เป็นสารที่ลดความกังวลที่เป็น neurosteroid
 - 3) แก้อึด และคลายกล้ามเนื้อได้ดี เพราะรวมกับตัวจับ benzodiazepine ประเภท ω_2 ได้ดี
 - 4) สารนี้เป็น benzodiazepine inverse agonist

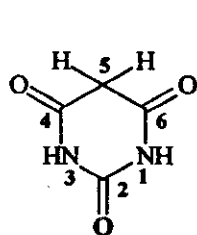
11. ส่วนใดในสูตรโครงสร้างของ 1,4-benzodiazepine ไม่มีส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์



1,4-Benzodiazepine

- 1) อะตอมของ O ที่ N-4 (N-oxide)
- 2) หมู่แทนที่ชนิดคิงอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง 7
- 3) มีหมู่เอริลที่ตำแหน่ง 5
- 4) หมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 2

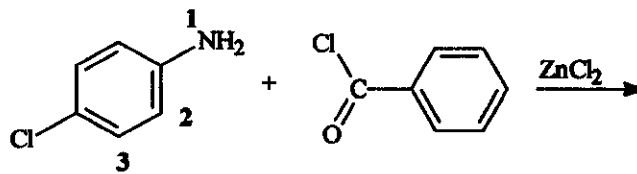
12. ลักษณะทางสูตรโครงสร้างที่ทำให้บาร์บิทูเรทละลายในไขมันได้ดี



Barbituric acid

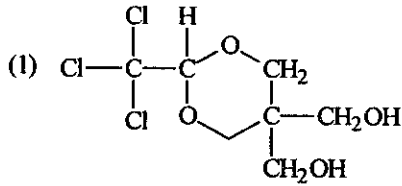
- 1) หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 มี C ระหว่าง 6-10 อะตอม
- 2) S แทน O ที่หมู่คาร์บอนิลตำแหน่ง 2
- 3) หมู่เฟนิลตำแหน่ง 5
- 4) O ที่ตำแหน่งใดๆ เป็นหมู่ imino (=NH)

13. ปฏิกริยาต่อไปนี่เกิดที่ใด ได้สารประเภทใด

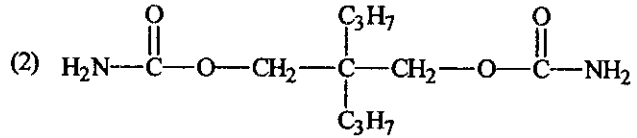


- 1) เกิดที่ 1 ได้อะไมด์
- 2) เกิดที่ 2 ได้ลิโธน
- 3) เกิดที่ 3 ได้ลิโธน
- 4) เกิดที่ 4 ได้ acid anhydride

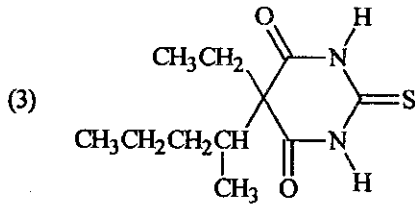
ตัวเลือกสำหรับข้อ 14-16



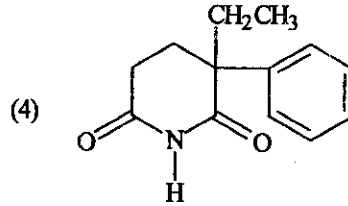
Pentrichloral



Meprobamate



Thiopental



Gluethimide

14. สารใดเป็นสารประเภท acetal

15. สารใดเป็นสารประเภท cyclic ureides

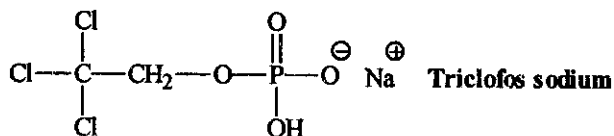
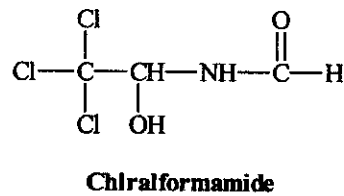
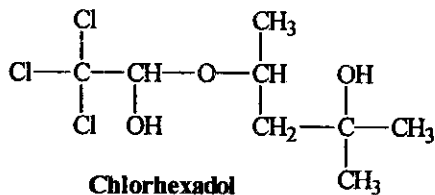
16. สารใดเป็นสารประเภท carbamate

(2) จงอธิบายวงจรการหลับตามธรรมชาติ และผลของยานอนหลับที่มีต่อวงจรการหลับ

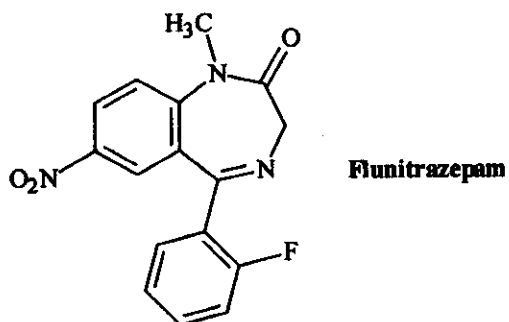
(3) GABA และ GABA receptor complex มีความสำคัญและมีความเกี่ยวข้องกันอย่างไร จงอธิบาย

(4) กลไกการออกฤทธิ์ของ benzodiazepine และ barbiturates เกี่ยวข้องกับ GABA และ GABA receptor complex อย่างไร จงเปรียบเทียบมาพอเข้าใจ

(5) สารต่อไปนี้เหตุใดจึงมีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน



(6) จากปฏิกิริยาการเปลี่ยนสภาพของ diazepam จงเขียนสมการแสดงการเปลี่ยนสภาพของ flunitrazepam



(7) จงเขียนสมการแสดงการเตรียมบาร์บิทูเรตต่อไปนี้

