

بسم الله الرحمن الرحيم

CNS Depressants

أخفا نكوف اذو حسب الجرعة الدوائية المهدئة والمنومة او الى تقال
من نشاط الجهاز العصبي بخلف التأثير...

Sedation مهدئ، منكس

Hypnosis منوم

Dose فلتع نكوف اذو مع ارتفاع الـ

Anesthesia تخدير

CNS رة يزيد التأثير على الـ

poisoning سمية و فشان وحي

Death الموت

"Sedation"

هي عبارة عن الادوية التي لها inhibitory effect على CNS بحيث يؤدي

Irritability , excitability , Nervousness الى

له الانزعاج له النشاط والكاس له العصبية

من الوسط

ولكن ما يسبب التلاس (✓)

يمكن يكون الـ Sedative ← anxiolytic effect

بقلا من القلق و يحلها تهدئة بدون ما يثر على الحالة الذهنية

او التركيب و الاعمال الخلقية لدى الفرد ...

calming effect

Hypnotics (42)

هو بهيئة الجسم أي ما يوصلوا لمرحلة يكون في نكس أو ويناغ
وخالبا Hypnotics تؤدي لشيء لا *drawnness* (الوخة) إلى
بتخليه حالة التنويم إلى تشبه التنويم الطبيكي بلا دواء.

سكن Sedation بهيئة Hypnotics إذا احنا زينا الجرعة ↑
فهي Dose Dependent ...

طبعا دروسا الـ Barbiturates الـ AEDs ورح تدرس
Benzodiazepine الـ Miscellaneous Agents

طبعا الـ Barbiturates التي درساها في الامتحان الـ لا يبقا ما يستخدم
الـ sedative Hypnotics.

Sedative Hypnotics (44)

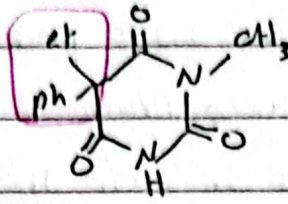
حكيما انو الى بتد منو التأثير سواء Sedation او Hypnotics
هو الـ Dose الى رح آخذوا والطريقة الى اخذت الدواء
وإن rate of administration ...

Sedations

emotional stress
hypertension
control convulsion.
anesthesia

Hypnotics

treat insomnia



mephobarbital

(45)

三

کشان و لطیف تائیر و نهاد

epilepsy u

وانذا كان كني مكانه 2H ، 2 = عدد اسم المركب

وبالتالي ر ح يتأيت وما ر ح يعبر ال $\leftarrow \text{BBB}$ inactive

فلماذا نعرف انو كل الاموية لازم تكبر الـ B B B شانت تعطي تأخير

CNS 11/15/15

1. weak acid

2. high partition coefficient

← ما بتأنيك ويكبر الـ BBB

بمسألة (√)

حکینا انہا انہ عثمان یقیناً ال BRB لازم یکن

pro drugs also has a big impact on Disubstitution

N-methylation ← من ذرية الميثيل

8.4 ويرتفع الى PK_4 الى

الاستخدام في ^٢ ^١ Barbiturate وقت كويست على المدى الطويل

Tolerance, habituation

کے لئے وہ بھی زچہ ہوتا

phenobarbital هو activation و CYP و liver

وبالتالي، 2 يميز induces Drug و يميز الشخص ذو جرعات

الكبر والكم ليحدد كأي نفس التأثير ... (✓)

وبالتالي مش مجيد للاستخدام.

Antiolytic

(46)

Benzodiazepine (BZPs)

هي الادوية احسن تقبلا للاستخدام و anxiety (القلق)

ممكن في pre anesthetic او Hypnotic اذا كانت الجرعة عالية

او نستخدمها في Anticonvulsant و (clonazepam) او

muscle relaxant

طب ليست بنفهم نستخدم الـ (BZPs) اكثر من الـ Barbiturates

(الانو يكتب Safe اكثر اذا اخذنا جرعة كبيرة فنوا ...

Barbiturates ← (respiratory Depression) (يسبب الـ)

2 وحقنا هو Activation و CYP و BZP الـ

low tendency of Drug interactions فهو

من سلبيات الـ BZP

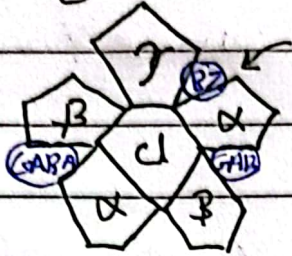
هو التخلص من بطيء لانه حتى الـ metabolite من يعبر

active فر 2 يولد تأثيرا بالحي و يسبب الـ Hangover effect

ورج يتراكم الـ Doses الكبيرة ↑↑↑

والفكرة ...

(47) حثيثا هونك الـ GABA وحت الـ receptor تاعوا
وانو في مناطق الارتباط الـ BZD وارتباطها رخ يفتح قنوات
الـ وهاه هي الـ mechanism الـ



inhibitory
effect

لما تخذ الـ بوطي

(48) كلما كانت الـ BZD الـ lipophilic كلما كان عبورها الـ BBB
اكثر وبالتالي رخ يكون (more potent) ↑↑

ولك الـ Duration دتيم لك شو الـ Metabolite تاعوا
وسرعة الـ Metabolism الدواء

MOA

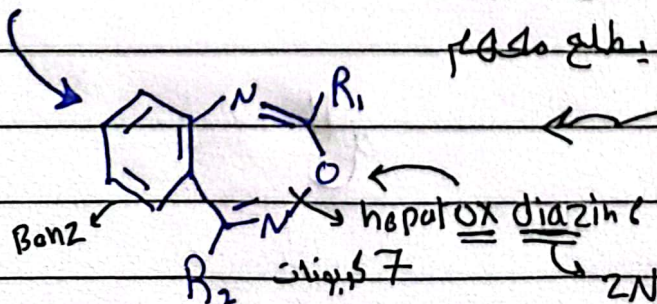
حثيثا بالـ

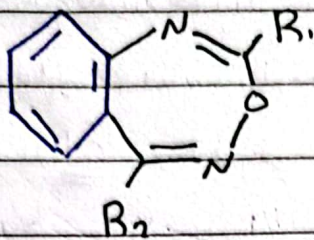
انو يرتبط بالـ GABA receptor بمنطقة allosteric
فيختر دخول الـ ويغير الـ Flux الى دالة الـ neuron

(49) اكتشاف الـ BZD كان بالصدفة من قبل شركة Roche
وكان اول BZD هو الـ «Liprium» 1955
→ chlordiazepoxide

هي الشركة كانت تحاول تصنع ادوية اسهل
كدواء مهدئ ولك بيد ما يطع ملامح

هنا الشكل





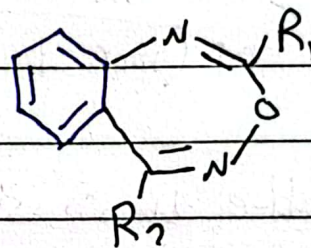
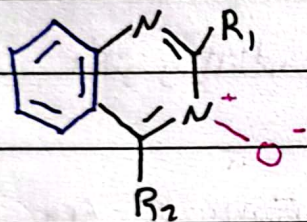
الي كانوا يحاولوا يصنعوه
اسموا Benzhepatoxdiazines
ليستخدم في حالات الـ Tranquilizer

Hepa $\Rightarrow$ 7 carbons

ox $\Rightarrow$ oxygen

diazines $\Rightarrow$ 2 Nitrogen

يكن وهم يصنعوا كانت الاكسجين
تطلع من الكلفة وتربط بلـ N



وسمي هذا المركب quinazoline 3-oxide

فما قروا هاي الشركة تصنع الدواء الي بيهم ايها لانوما في
active compound ناتج من هاي العملية فتركوا المشروع ...

في سنة 1957 قروا ينظفوا اللاب كوخلنا بتجربة ~~التي~~ اختيار

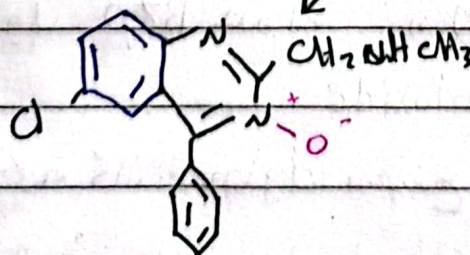
(50)

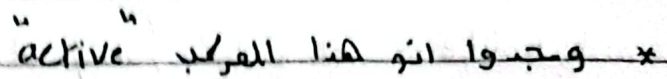
نجب المركب الي كان فيه

كلور و CH_2NHCH_3

Benzene Ring ,

ونكملوا fast اخير



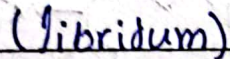


وانه وجوه ال ل و ال Benzyl

$$\text{CH}_2\text{NHCH}_3$$

وَجَمْعُهَا أَقْوَالٌ CH_2 رَجْ تَنْمِجٌ دَاخِلٌ "Ring"

Benzodiazepine -4-oxide. السباية الى كنت بدور عليها



اسماء الکلمی و

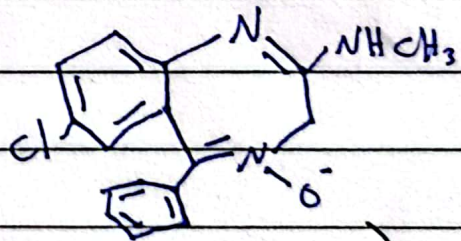
clonidine (HCl)

chlordiazepoxide

Chlor diazepam

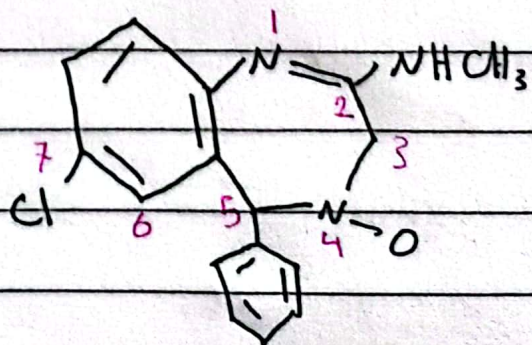
هذا النوع يعتبر ال prototype

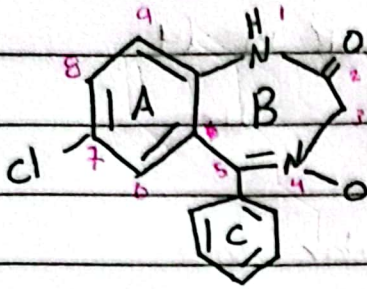
(599) potant sig. illig



الترقيم

1-4 - Benzodioxepoxide



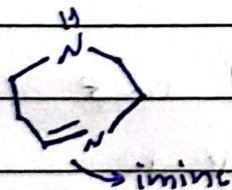


(53) اول شي لازم A و B يكونوا fused مع بعضهما

(1) كل الكربونة رقم 7 وجوه EWG
مثل الـ Cl او (CN, NO₂, F, Br) و
يقتربوا essential activity

(2) اذا كان كل الكربونة 7 في سينا NO₂ كان يميل الى acetylation
وتتحوّل الى الـ NH₂ وهو يفتقر « inactive metabolites »
لذلك يفضل السواء Long Acting و short Acting intermediate

(3) كل مواقع 6, 8, 9 ما لازم يمين في substitution



(imino-lactam)

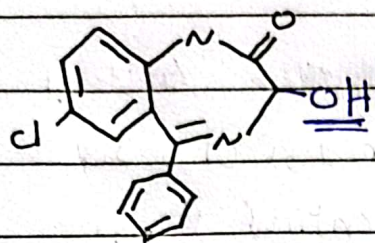
essential

(1) ضروري يكون في Ring مشابهة (2) ايضاً وجود الـ C=O او الـ carbonyl كل كربونة 2 ضرورية للتفاعل

(3) كل N رقم 1 اذا في sub لازم تكون قريبة وصغيرة بالكم
ممكن زي الـ (flurazepam) والـ (prazepam)

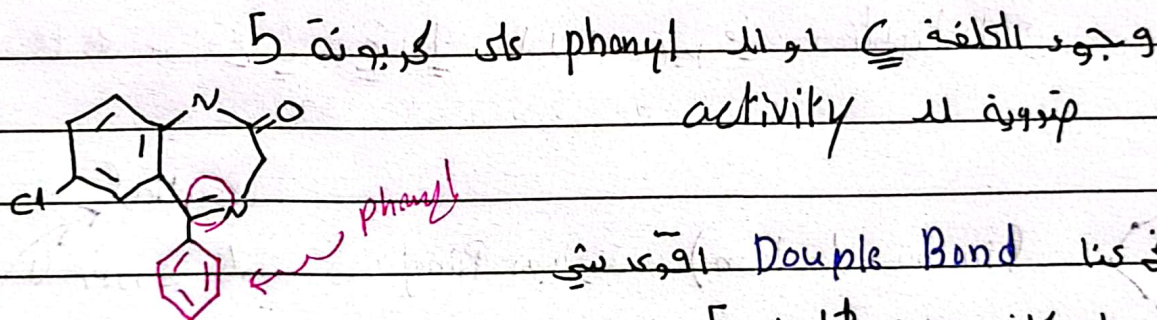
(4) كل كربونة رقم 3 ما لازم يكون في substitution و ح بقلاص
الـ activity

4) انا كان في OH كى كاربونى (فلم 3 فلولاء ر ح يهيه
 1/2 لالو منخفيا لانه ر ح يهيه more polar



make the Drug more polar so
 easily excreted and short
 Duration of Action ... ✓

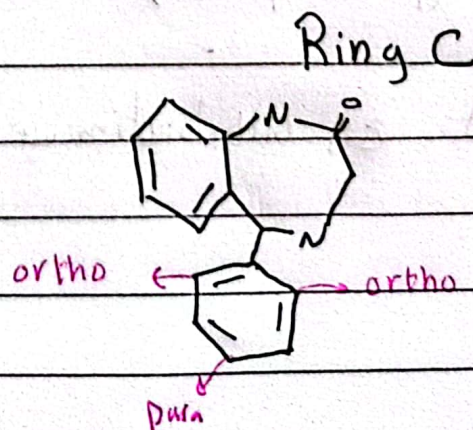
(54) بس انا كان كى C في كى COOH هون يتلاف الوضوع
 و يهيه pro drug بطول ال (Duration) و يهيه
 long Half life



وجود الكلفة C اول ال phenyl كى كاربونى 5
 activity
 في كى Double Bond اقوى شئ
 لو كانت بين 4 و 5
 (لو بين 3 و 4 بتقل activity)
 4-5
 → must be there

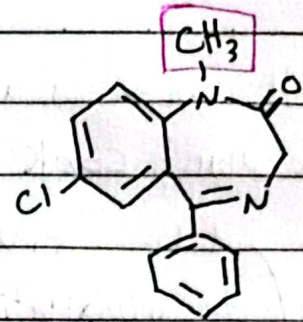
ortho كى EWG (اع الاقوة) x
 ↑↑ activity و يهيه ر ح

x كى ال para و ر ح قلا
 ↓↓ activity و يهيه



Diazepam

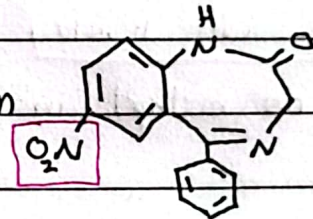
يعتبر الـ prototype او الشكل الاساسي



(55)

* ما في الـ OH الـ C₃ اذا هو non-polar وبالتالي بسرعة
يتم الامتصاص ويطول (long Duration of Action)

Nitrazepam



تلاحظ وجود الـ NO₂ الـ كميته رقم 7 ورجح يهبط

metabolite واختزال الـ NH₂ الـ يعتبر inactive

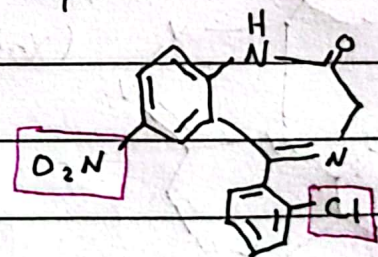
وبالتالي الـ T_{1/2} اقصر ويعتبر intermediate duration

Clonazepam

تلاحظ في الـ NO₂ يعني الـ "Duration" اقصر

وفي كذا الـ Cl وبالتالي رجح ياتر على الـ activity

in ortho position ← Cl



anti-convulsants

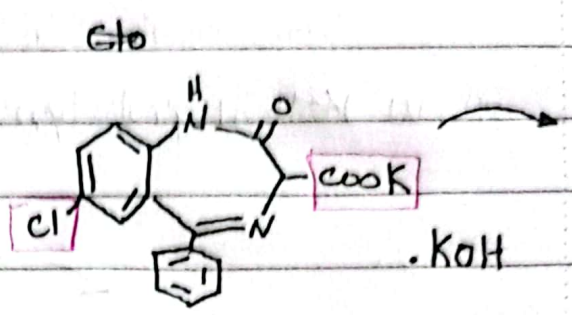
يستخدم هذا الدواء كـ

احفظوا الـ structure حكت رجح اجيب سؤال

هذا الدواء في وقت من COOH

الذي هو COOK وبالتالي هو

prodrug لأنه يحولوا
decarboxilation
كشأن طبيعي إلى active



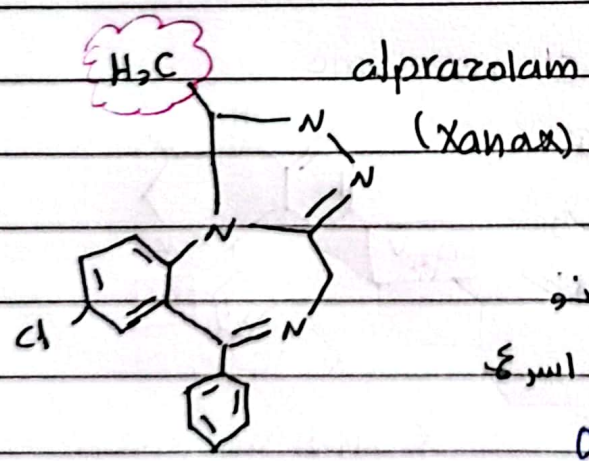
chlorazepate dipotassium

Nordiazepam (active)

فإنه لا CH_3
no methyl in N

Diazepam لا
كله methyl لأنشئها
مع ديه اسمها nor

يعتبر $t_{1/2}$ long لأنه pro drug
طافي NO_2 وكذا COOK بنظر بالسهولة
أخذ هذا الدواء IV



هذا الدواء يكتب (57)

Short Duration

لأنه في رتبا N رتبا methyl

أروماتيك Ring وكذا إنه

بنظر Bonyl carbon في أسرع

أكسدة يحولها oxidation

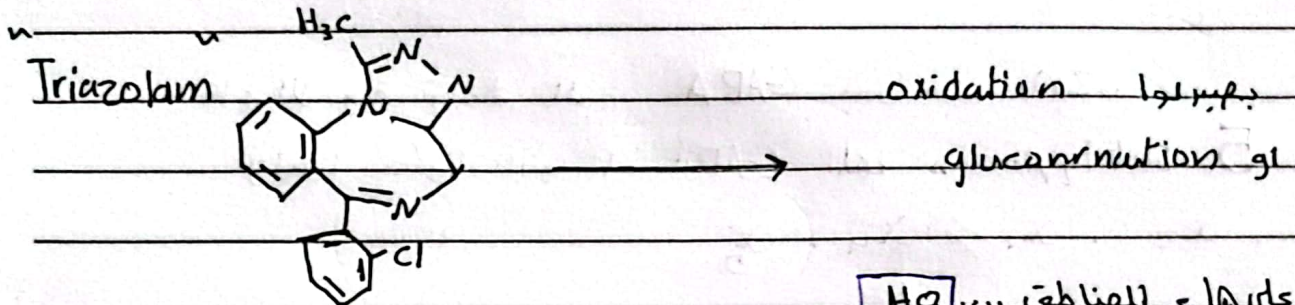
فبجرد دخولها رتبا metabolism ورتبا CH_2OH وبالنسبة

excretion وبالنسبة

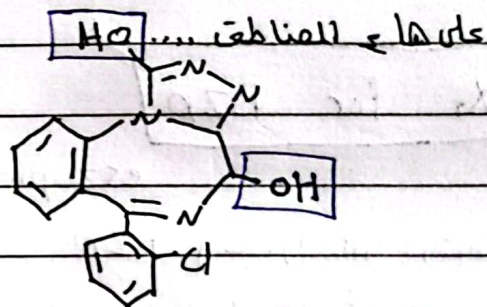
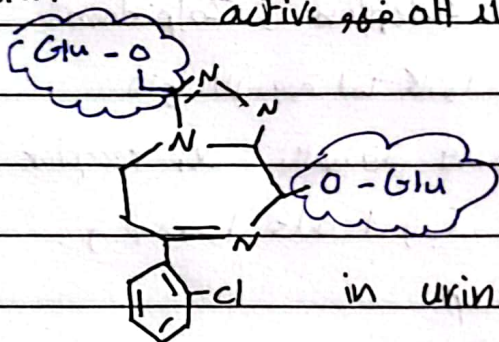
تعتبر Short Duration

ساعة 11

(58) احنا حكيانا انو ال oxidation بتاي المركب more polar
يعني بنوب وبسرعة يهبط excretion (✓)



بقا ز نتوفيها ال urin ال glucos form
active هو OH ال

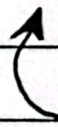


(59) شطبة المكتوبة هاي السلايد لانو هاي تغيرات بالكلية ...

هي سؤال بهاي

* what is the main pharmacophore for BZD

* A) 5-phenyl -1,4 benzodiazepine -2-one



ز تجيب نفس الاسم بس زح تغير ال رقم

5-phenyl -1,4 benzodiazepine -2-one.

Nonbenzodiazepine GABA_A Agonists

(60)

هذه الأدوية ترتبط بالـ GABA بمستقبل BZD
واحدنا حاكيا لآخر الـ GABA الـ « 5 subtypes »
 $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5$

α_1 for BZD

في كل الأدوية α_1

eszopiclone , Zaleplon , Zolpidem

هذه الأدوية لما كانوا يدرسوا الـ BZD وجدوا انه يرتبط كل

Structure α_1 receptor بالصفة فاجوا اخذوا هذا الـ

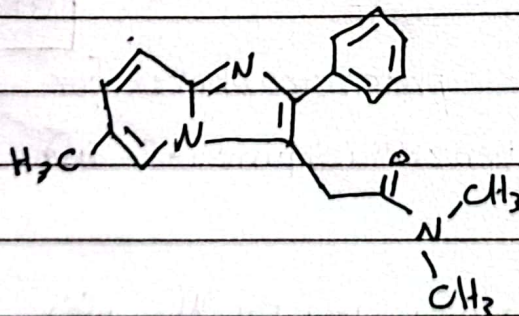
وصمموا هذه الأدوية تكون مشابهة فبنوا هذه الـ الأدوية

α_1 -subtype selective nonBZD

"Zolpidem" الـ SAR الـ

(61)

الباقى تحت اسماهم وكتر خبيرنا





Zolpidem

(62)

هو بروتين بنفس موقع ارتباط ال BZp الى $\alpha-1$ وبالتالي
يسرع من عملية النوم لذلك، وال inhibitory effects ✓

يستخدم لعلاج ال insomnia (short term)

يعتبر Sedative و anxiolytic

✓ flumazenil مضاداً antagonised للمخدرات

طبقة الحماض. نظير الكيمياء BZp لأنها تتداخل مع

قدرة الدماغ لتناول tolerance ثم أقل

pharmacokinetics

* هذا الدواء اذا اعطيه oral، يمتص absorption
بسرعة في ال GI تقريباً حوالي 75%، و يوزن ال plasma

* ال metabolism في الكبد liver

و، excreted في الكلى kidney

"Dose reduction" طبقة الحماض، لذلك نحتاج
ونقل الجرعة ✓

طبقاً الى fused بين الـ imidazole والـ aromatic
بشكل الـ structure أكثر planer (في الورقة) Ring

163

imidazole ووجود الـ EDG

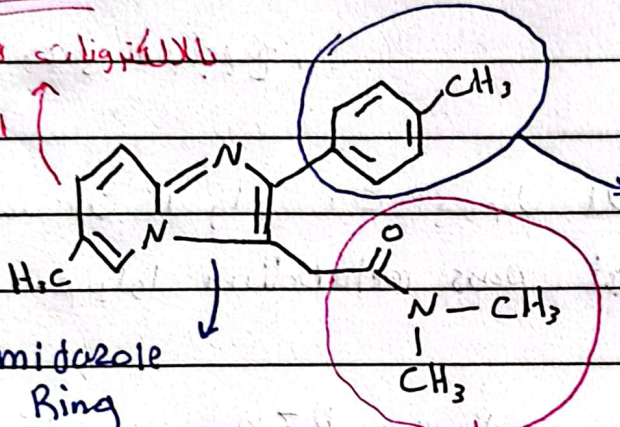
مروية للتحلل

الـ planer الـ الـ تكون خنية

بالاكتيونات فما بقدر ايل الـ CH₃

الـ EDG الـ يكتب

الـ EWG الـ يكتب



Freely rotating aromatic

لازم تكون ايضاً خنية

بـ فالتحليل

نيل الـ CH₃

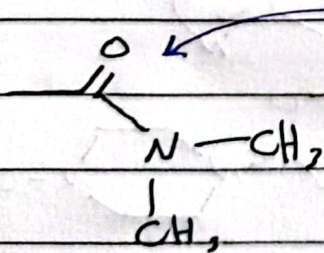
EWG ايضاً (بقدر الفاعلية)

ring الـ imidazole

aromatic Ring fused الـ

antiplaner region

المنطقة المقابلة الـ planer



وجود الـ carbonyl (C=O) الـ

جداً لانه يعمل رابطة هيدروجينية

مع الـ AA الـ موجودة الـ α-1

(Gly 207, Theonin 200, Serine (A.A) 204)

Zopiclone و Zaleplone

(64)

rapid onset و short $t_{1/2}$ و short Duration
هذا يعني انهم يستعملوا بسرعة وتأثيرهم لفترة قليلة
من وقت الى وقت

30% من الدواء لا يوجد في plasma ولأنه اغلب
الدواء بهيكله First pass metabolism

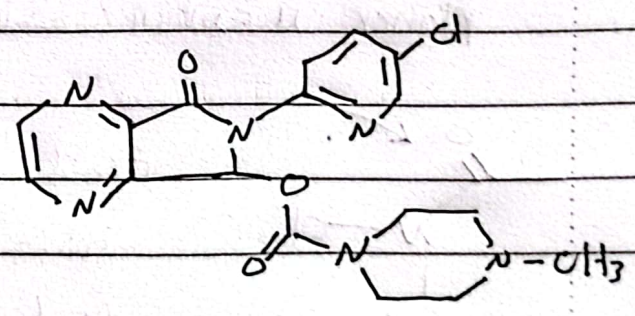
طباً اقل من BZP من ناحية ال Dependancy على ال
ما يحسن كيم الشخص ولكن مفعلة لاني
Improve sleep quality

Zopiclon

(65)

Structure ال

ما يسبب ال Dependence ما لاني
withdrawal symptom



repeated doses * ما بهيكله accumulate به ال

Sleep * جداً مفعلة لاني بسرعة يسبب ال

Subject

Date

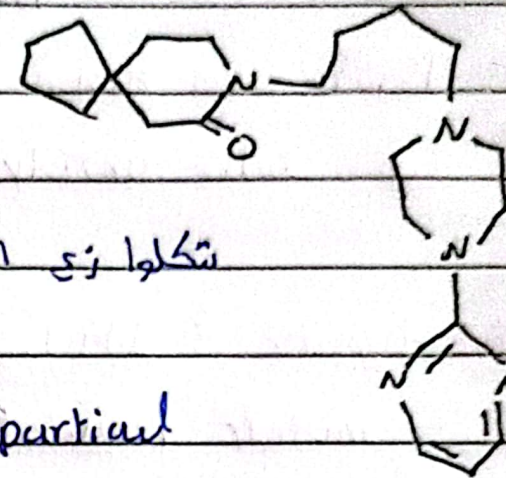
No.

anxiolytic
antidepressant

هذا الدواء يكتب
وكمان يكتب

Buspirone

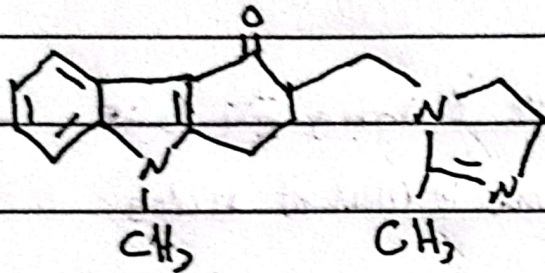
(66)



ondansetron

Azo-spiro

تكلوا زي الزنبرك



5-HT partial
antagonists

هذا الدواء من مشتقات ال indole

يستعمل في anti-emetic و also

antipsychotic

بسرعة امتصاص orally

(67)

+

(68)

Chapter باقي ال

هذا

هذا ال 5-HT ويستخدم

(68) آخر سلايد تبين الفرق بين الـ

Buspirone

والـ

BZP

- يحتاج مدة اسبوع وقت لتأثيرها

تأثيرها في anxiolytic

في anxiolytic يظهر

يظهر خلال مدة ايام...

لا تأثير حاد قليل في sedative-hypnotic

كنوا تأثير وفعال في Sedative

او في muscle relaxant

muscle relaxant في dogs

(ما ينوم)

(ينوم)

- اذا اخذناه مع كحول او أي CNS Depressant
طافى احتفالية انو بالتأثير

على الـ CNS ورج يظهر شغل تمام

ممكن ياتر على الـ CNS

ويعمل Depressant او

تقليل لوظائفها...

ما بسبب اي اعراض عند قطعها

ممكن اننا حاد متور ياترنا

no withdrawal symptom

withdrawal symptom
لهذا