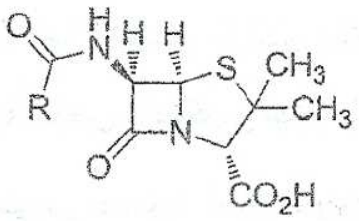
الفصل الأول: اصطناع البنسيلينات

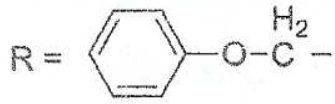
❖ مقدمة:

البنسيلينات هي مجموعة من المركبات المشتقة من البنسيلين والتي تملك بنية كيميائية مشابهة لبنيته. تتمتع هذه المركبات بفعالية قاتلة للجراثيم ولذلك تستخدم في معالجة الانتانات الجرثومية.

تم اكتشاف البنسيلين من قبل العالم الكسندر فيلمنغ في العام ١٩٢٩ وهو مركب كيميائي تنتجه فطور البنسيليوم لتعيق بواسطته نمو الجراثيم حولها وقد اطلق عليه اسم البنسيلين G وذلك لتمييزه عن البنسيلين V الذي يقوم الفطر باصطناعه عند وجود حمض الفينوكسي ميتيل في الوسط الزرعي (شكل 30).



Benzyl penicillin (penicillin G)



Phenoxymethyl penicillin (penicillin V)

شكل 30: الصيغة العامة للبنسلينات

تتميز البنية العامة للبنسيلينات بوجود مجموعة من العناصر هي :

حلقة بيتا لاكتام، حلقة تيازوليدين، مجموعة كربوكسيلية على حلقة التيازوليدين، سلسلة جانبية على حلقة بيتا لاكتام تحوي رابط أميدي و جذر R.

تعتبر جميع هذه العناصر أساسية لفعالية البنسيلين باستثناء الجذر R الذي يمكن تغييره دون أن يفقد البنسيلين فعاليته.

لوحظ، أيضاً، أن توضع هيدروجيني حلقة البيتا لاكتام بشكل مقرون ضروري جداً لفعالية البنسيلين وأن تغير هذا التوضع إلى الشكل المفروق يفقد البنسيلين فعاليته.

يؤدي، بالتالي، تغيير الجذر R إلى الحصول على أنواع مختلفة من البنسيلينات التي تختلف عن بعضها البعض في الفعالية وطريقة الاعطاء والطيف الجرثومي ومدة التأثير.

❖ اصطناع البنسيلينات:

يوجد ثلاث طرق أساسية للاصطناع سنقوم بمناقشتها وذكر ميزاتها:

١-الاصطناع الحيوي:

تعتمد هذه الطريقة على استخدام الفطر في اصطناع البنسسيلين ولوحظ أن نوع البنسيلين الناتج يتغير بإضافة مركبات محددة للوسط الزرعي.

تعتبر هذه الطريقة الأسرع والأقل كلفة والأكثر سهولة ولكن لوحظ أن استخدامها يقتصر على اصطناع نوعين فقط هما البنسيلين G الذي ينتج في الاوساط الزرعية الاعتيادية والبنسيلين V الذي ينتج عند إضافة حمض الفينوكسي ميتيل إلى الوسط الزرعي.

لوحظ أن إضافة حموض عضوية أخرى سيقود الفطر لإنتاج البنسيلين G وبالتالي فهو غير قادر على اصطناع أنواع أخرى من البنسيلينات.

٢-الاصطناع النصفي:

تعتمد هذه الطريقة على جعل الفطر يصطنع قسماً من البنية الكيميائية ونقوم نحن باصطناع القسم الأخر بشكل كيميائي ثم نقوم في النهاية بربط القسمين مع بعضهما البعض فنحصل بذلك على المركب المطلوب.

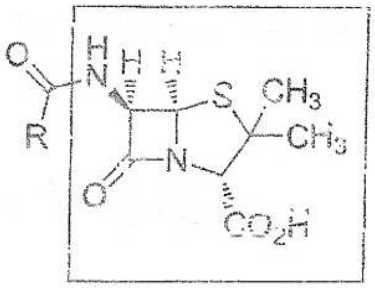
تعتبر هذه الطريقة من أفضل و أكثر الطرق استخداماً لاصطناع البنسيلينات لأنها تمكننا من اصطناع جميع الأنواع التي نريدها بتكلفة وجهد معقولين وبمردود جيد جداً.

٣-الاصطناع الكلي:

تعتمد هذه الطريقة على اصطناع كامل بنية المركب بشكل كيميائي انطلاقاً من مركبات بسيطة ومتوافرة تجارياً.

لا تستخدم هذه الطريقة في اصطناع البنسيلينات لأنها مكلفة جداً وذات مردود قليل جداً كما أنها تحتاج إلى الكثير من الجهد والوقت.

▪ آلية الاصطناع النصفي للبنسيلينات:



6-aminopenicillanic acid

يسمى الجزء من البنية الكيميائية للبنسيلين والحاوي على جميع العناصر الأساسية للفعالية الدوائية 6-aminopencillanic acid واختصاراً 6-APA.

يبدأ الاصطناع النصفي للبنسيلين بتحضير البنسيلين G الذي يقوم الفطر باصطناعه ثم نقوم بإجراء حلمهة كيميائية أو أنزيمية (penicillin acylase) لنحصل على 6-APA.

نقوم، من جهة أخرى، بتحضير الجذر R المطلوب إدخاله بشكل كلور حمض R-CO-Cl، ثم نجري تفاعل أميدة بين كلور الحمض السابق و6-APA فنحصل على البنسيلين المطلوب.

▪ خصائص البنسيللين G:

١- فعال ضد الجراثيم ايجابية الغرام وبعض أنواع الجراثيم سلبية الغرام.

٢- غير فعال تجاه الجراثيم العنقودية (الستافيلوكوكس).

٣- طيفه الجرثومي ليس واسعاً.

٤- غير فعال فموياً (يجب أخذه عن طريق الحقن).

٥- حساس تجاه أنزيم البيتالاكتاماز الذي تفرزه بعض الجراثيم.

٦- بعض الأشخاص لديهم حساسية تجاهه.

٧- غير سام.

يتبين لدينا أهمية التفكير في تحضير أنواع أخرى من البنسيلينات لتفادي المشاكل التي تواجه استخدام البنسيلين G.

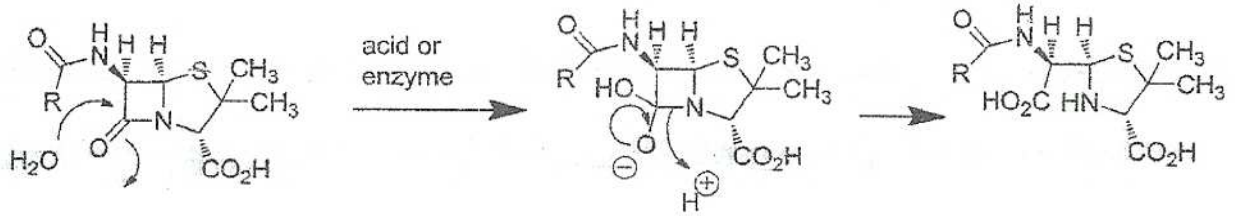
تتمثل هذه المشاكل بصورة أساسية في ثلاثة أنواع هي: الحساسية تجاه الحموض، الحساسية تجاه أنزيم البيتالاكتاماز، وطيف الفعالية المحدود. سنقوم فيما يلي بدراسة أسباب كل مشكلة من المشاكل وكيفية حلها.

▪ الحساسية تجاه الحموض:

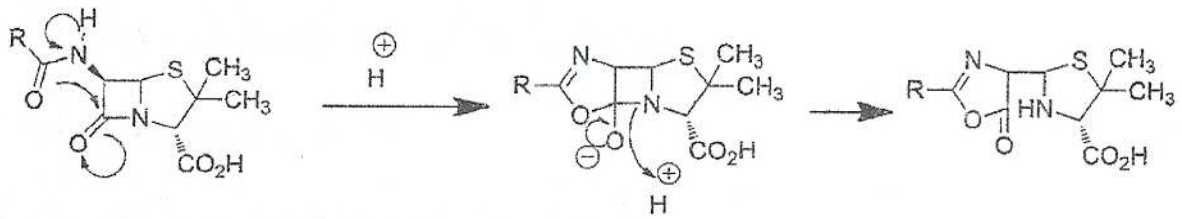
البنسيلين G حساس بشدة تجاه الحموض التي تؤدي لفتح حلقة البيتالاكتام مما يفقده فعاليته القاتلة للجراثيم وهذا هو سبب عدم إمكانية إعطائه فموياً فهو يتخرب بحموضة المعدة.

تعود هذه الحساسية للحموض لسببين أساسيين هما:

– وجود ذرة الاوكسجين الغنية بالالكترونات على حلقة البيتالاكتام والتي تتفاعل مع المركبات المحبة للماء في بيئة حمضية مؤدية لانفتاح حلقة البيتالاكتام.

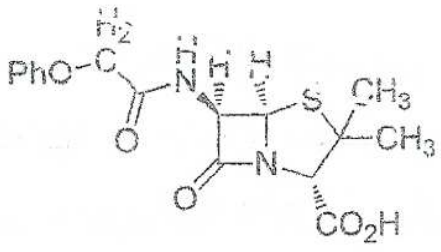


– وجود مجموعة الاميد المرتبطة بحلقة البيتالاكتام والتي تنشط انفتاح الحلقة في الوسط الحمضي بسبب الالكترونات الحرة الموجودة في وظيفة الكاربونيل وذرة الأزوت.

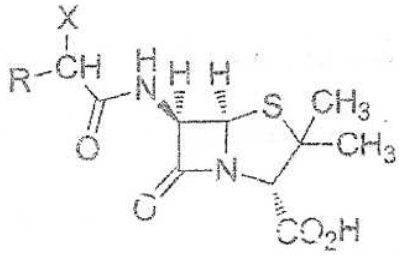


تبين من خلال الدراسات بأن الجذر R يساهم في ثباتية حلقة البيتالاكتام حيث تزداد هذه الثباتية تجاه الحموض عندما يحوي الجذر R مجموعة ساحبة للالكترونات EWG مما يجعل الرابط الأميدي الموجود داخل حلقة البيتالاكتام أكثر ثباتاً تجاه الحموض.

يعتبر الاصطناع الحيوي للبنسيلين V أفضل مثال لهذه الطريقة حيث يتم إضافة حمض الفينوكسي ميتيل إلى الوسط الزرعي مما يؤدي للحصول على بنسيلين يكون فيه الجذر R هو الفينوكسي ميتيل (البنسيلين V) أكثر ثباتاً تجاه الحموض (يمكن إعطاؤه فموياً) و لكنه أقل فعالية من البنسيلين G وحساس تجاه أنزيم البيتالاكتاماز.



Penicillin V



X = Cl, NH_2, PhOCONH, CO_2H.

يمكن، أيضاً، بواسطة الاصطناع النصفي تحضير عدة أنواع من البنسيلينات المقاومة لحموضة المعدة وذلك بإضافة جذر X على ذرة الكربون المرتبطة بمجموعة الكاربونيل في السلسلة الجانبية (X = Cl, NH_2, PhOCONH) ويفيد ذلك في الحصول على بنسيلينات مقاومة لحموضة المعدة وذات طيف جرثومي أوسع وفعالية أكبر.

تعتبر الأمينوبنسيلينات أفضل مثال على ذلك، وهي البنسيلينات التي يكون فيها الجذر X عبارة عن مجموعة أمينية، ومن أشهرها الأمبيسيللين ($R = C_6H_5$, $X = NH_2$).

▪ الحساسية تجاه أنزيم البيتالاكتاماز:

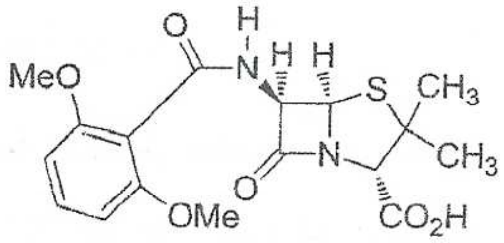
أنزيمات البيتالاكتاماز هي مجموعة من الأنزيمات التي تفرزها بعض الأنواع الجرثومية وتقوم بحلمهة الرابط الأميدي الموجود في حلقة البيتالاكتام مسببة انفتاح هذه الحلقة مما يفقد البنسيلين فعاليته القاتلة للجراثيم.

لحل هذه المشكلة يجب أن نعرف أولاً أن هذه الأنزيمات تحتاج، حتى تقوم بعملية الحلمهة، لمكان تتوضع عليه على حلقة البيتالاكتام وبما أنها تملك حجماً جزيئياً كبيراً فهي بحاجة لمكان واسع نسبياً.

نلاحظ أنه في البنسيلين V و G الجذور المحيطة بحلقة البيتالاكتام صغيرة الحجم مما يفسح المجال أمام الأنزيم بالتوضع على حلقة البيتالاكتام.

يؤدي، انطلاقاً من ذلك، إضافة جذور تحوي مجموعات ذات حجوم كبيرة إلى إعاقة توضع هذه الأنزيمات على الحلقة.

نأخذ، كمثال على ذلك، الميتيسيلين وفيه تم استبدال الجذر R في البنسيلين G بجذر يحوي حلقة فينيل تحمل جذري ميتوكسي مما يسبب إعاقة فراغية كبيرة مقارنة بالبنسيلين G وبالتالي فمقاومته لأنزيم البيتالاكتاماز أعلى بكثير منها عند البنسيلين G.



Methicillin

يتمتع الميتيسيلين بالخصائص التالية:

١- مقاوم للبيتالاكتاماز.

٢- فعال ضد بعض السلالات المقاومة للبنسيلين G (مثل الستافيلوكوكس).

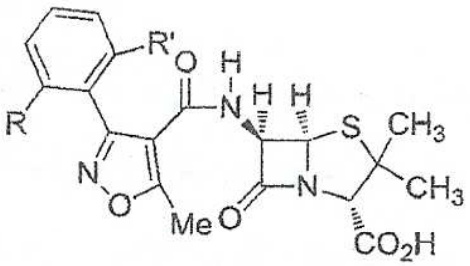
٣- حساس للحمض فلا يمكن إعطاؤه فموياً.

٤- مجال فعاليته أضعف (لا يملك طيفاً واسعاً).

٥- غير فعال تجاه الجراثيم سلبية الغرام.

يمكن الحصول على بنسيلينات مقاومة لحموضة المعدة ومقاومة لأنزيم البيتالاكتاماز في آن واحد بإضافة جذر R يحوي مجموعة ضخمة وساحبة للالكترونات في آن واحد.

يعتبر الأوكزاسيللين وعائلته من أفضل الأمثلة على هذه المركبات.



R = R' = H	Oxacillin
R = Cl, R' = H	Cloxacillin
R = Cl, R' = F	Flucloxacillin

يتمتع الاوكزاسيلين و عائلته (كلوكزاسيللين و فلوكلوكزاسيللين) بالصفات التالية:

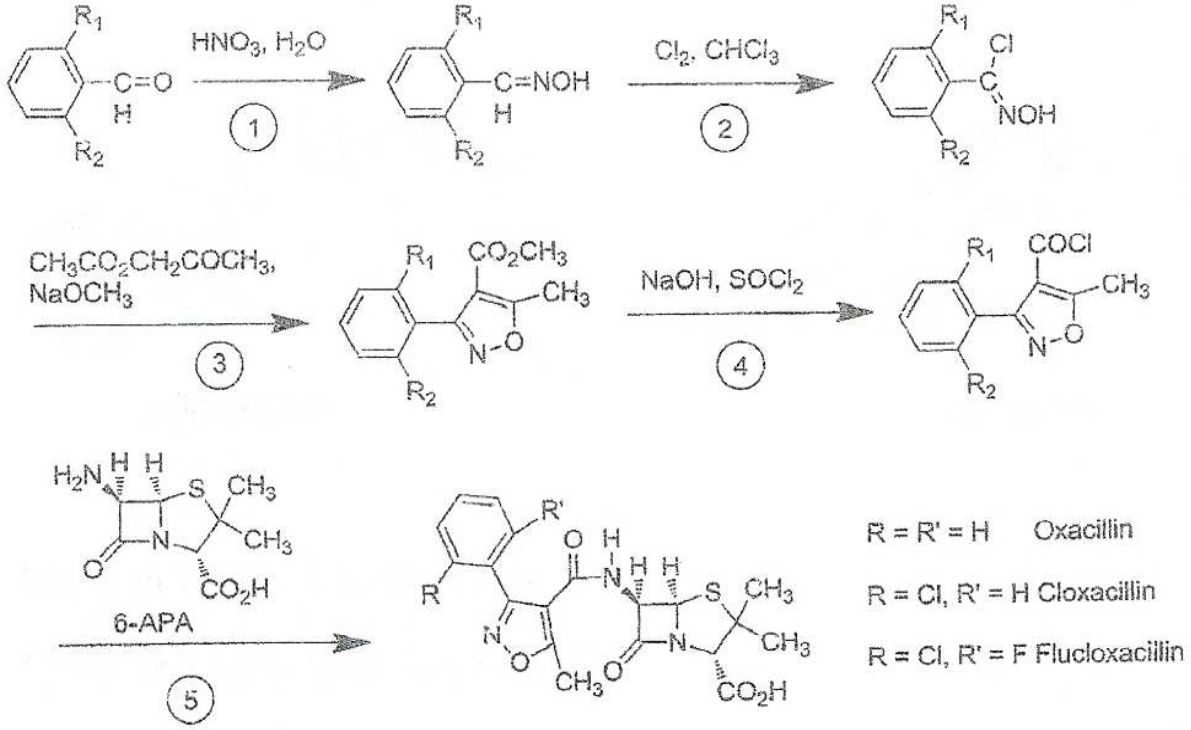
١- فعال فموياً ومقاوم للحموضة.

٢- مقاوم للبيتالاكتاماز.

٣- فعال ضد العنقوديات الذهبية.

٤- طبيعة المجموعات R,R' تؤثر على الامتصاص والارتباط ببروتينات البلازما فالكلوكزاسيلين أفضل امتصاصاً من الاوكزاسيلين؛ والفلوكزاسيلين أقل ارتباطاً ببروتينات البلازما من كلا المركبين الآخرين.

نوضح، فيما يلي، إحدى طرق اصطناع الاوكزاسيلينات (شكل 31).



شكل 31: اصطناع الاوكزاسيلينات

١- نبدأ بمركب يحوي مجموعة ألدهيدية وبوجود حمض الأزوت نحصل على مركب ايميني.

٢- نستبدل الهيدروجين الحركي بالكلور باستخدام غاز الكلور والكلوروفورم.

٣- باستخدام الاستر الميتيلي للمالونات وبوجود ميتيلات الصوديوم تحدث عملية حلقنة وتضاف مجموعة استرية على الحلقة الجديدة.

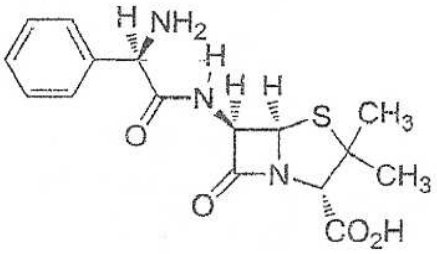
٤- نقوم بتحضير كلور الحمض وذلك بحلمهة المجموعة الاسترية حلمهة قلوية متبوعة بإضافة كلور التيونيل.

٥- نقوم باجراء تفاعل أميدة بين المركب السابق ومركب ٦-أمينوبنسيلانيك أسيد (6-APA) فنحصل بذلك على المركب النهائي.

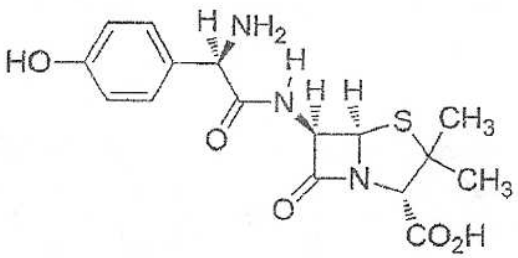
▪ طيف الفعالية المحدود:

يملك البنسيلين G طيف فعالية محدود فهو لا يؤثر على معظم الجراثيم سلبية الغرام وعدد من الجراثيم ايجابية الغرام.

لوحظ، بنتيجة الدراسات، أن طيف الفعالية للبنسيلينات يزداد عند احتواء الجذر R على مجموعات قطبية، وأفضل مثال على ذلك هو الأمينوبنسيلينات كالأمبيسيلين والاموكسيسيلين.



Ampicillin



Amoxycillin

تتمتع الامينوبنسيلينات بالخصائص التالية:

١- فعالة تجاه الجراثيم ايجابية الغرام وسلبية الغرام.

٢- مقاومة للحمض المعدي.

٣- غير سامة.

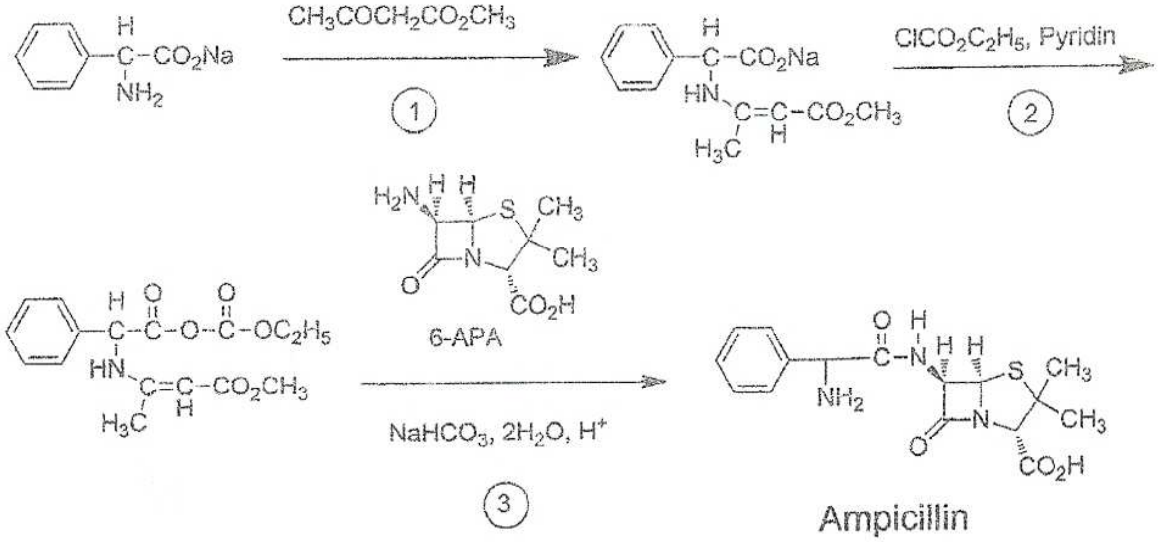
٤- حساسة تجاه أنزيم البيتالاكتاماز.

٥- امتصاصها ضعيف من جدار المعدة.

٦- تسبب الاسهالات أحياناً لأنها تقضي على الفلورا المعوية.

٧- غير فعالة تجاه الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa.

سنورد فيما يلي إحدى طرق اصطناع الأمبيسيلين (شكل 32).



شكل 32: اصطناع الامبسللين

١- ننطلق من المشتق الصودي لمركب D-(-)-phenylglycin حيث يعالج بميتيل اسيتيل اسيتات بهدف حماية المجموعة الأمينية.

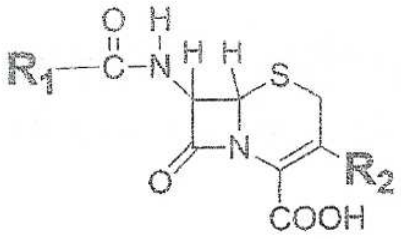
٢- المركب الناتج يخضع لتاثير مركب الايتيل كلورو فورميات في وسط من البيريدين للحصول على مركب وسطي.

٣- يعالج المركب الوسطي الناتج على مرحلتين: أولاً بحمض ٦-أمينو بنسيلانيك (6-APA) بحضور ثاني فحمات الصوديوم كوسيط للحصول على الرابط الأميدي، ثم ثانياً بحمض ممدد بالماء (حلمهة حمضية) لتحرير المجموعة الأمينية فيتكون لدينا الامبيسيلين.

الفصل الثاني: إصطناع السيفالوسبورينات

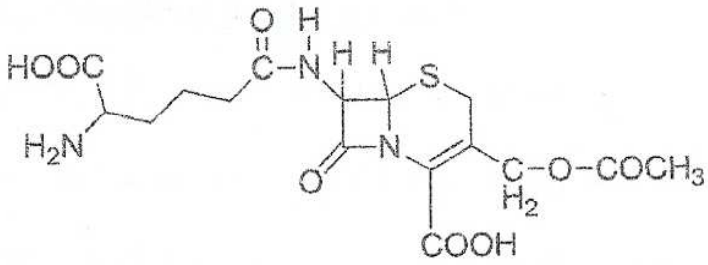
❖ مقدمة:

السيفالوسبورينات هي مجموعة من المركبات التي تملك بنية كيميائية مشابهة لبنية السيفالوسبورين C وتتمتع بفعالية قاتلة للجراثيم.



Cephalosporins

السفالوسبورين C هو أول السيفالوسبورينات المكتشفة و يتم إفرازه من قبل فطر السيفالوسبوريوم لمنع تكاثر الجراثيم في منطقة نمو الفطر.



Cephalosporin C

تملك السيفالوسبورينات بنية كيميائية مشابهة لبنية البنسيلينات فهي تحوي على حلقة بيتالاكتام وسلسلة جانبية تحوي رابط أميدي.

تختلف البنية العامة للسيفالوسبورينات عن البنية العامة للبنسيلينات بالامرين الأساسيين التاليين:

- احتوائها على حلقة سداسية تحوي ذرة آزوت وذرة كبريت بدلاً من حلقة التيازوليدين الخماسية الموجودة في البنسيلينات.

- وجود الجذر R_2 على الحلقة السداسية، في السيفالوسبورينات، بدلاً من جذري الميتيل الموجودين على حلقة التيازوليدين في البنسيلينات.

يحدد الجذر R_1 الموجود في بنية السيفالوسبوريات، كما هو الحال بالنسبة للجذر R في البنسيلينات، الزمرة التي ينتمي إليها المركب وظيفه الجرثومي كما يحدد قدرته على مقاومة أنزيم البيتالاكتاماز وثباته تجاه الحمض المعدي.

يعتبر الجذر R_2 مسؤول عن الحرائك الدوائية واستقلاب السيفالوسبورينات في الجسم كما تساهم الوظيفة الحمضية الموجودة على الحلقة السداسية في الاطراح الكلوي للسيفالوسبورينات.

يمكن، كما هو الحال في البنسيلينات، حلمهة الرابط الأميدي الموجود في حلقة البيتالاكتام بالحموض أو بوجود أنزيم البيتالاكتاماز مما يؤدي لانفتاح الحلقة وفقدان المركب لفعاليته القاتلة للجراثيم.

يمكن، أيضاً، حلمهة الرابط الأميدي الموجود على السلسلة الجانبية حلمهة كيميائية أو أنزيمية (أنزيم الأسيلاز) وتساعد هذه العملية في الاصطناع النصفي لأنواع متعددة من السيفالوسبورينات.

❖ تصنيف السيفالوسبورينات:

تصنف السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال تختلف عن بعضها بما يلي:

١- تزداد الفعالية المضادة للجراثيم سلبية الغرام واللاهوائية في كل جيل عن الجيل السابق.

٢- تزداد المقاومة لأنزيم البيتالاكتاماز في كل جيل عن الجيل الذي يسبقه.

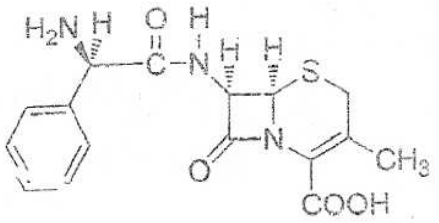
٣- تزداد قابلية الوصول للسائل الدماغي الشوكي في كل جيل عن الجيل الذي يسبقه، ويتم الاستفادة من هذه الخاصية في استخدام هذه المركبات في علاج الانتانات في تلك المناطق.

٤- يزداد في كل جيل الطيف الجرثومي.

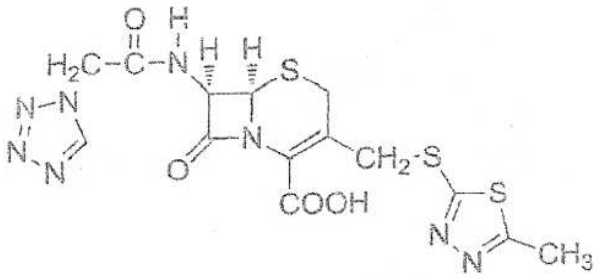
سنقوم فيما يلي بذكر أهم الأفراد المنتمية لكل جيل وأهم خصائصها:

▪ الجيل الأول:

يتم استحصال أفراد هذا الجيل طبيعياً من فطر السيفالوسبوريم ومن أهمها السيفالكسين Cephalexin والسيفازولين Cefazolin.



Cephalexin

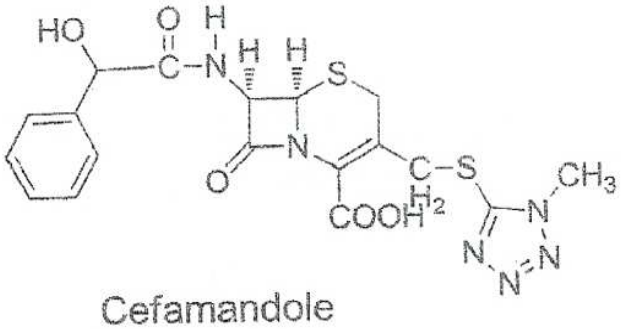


Cefazolin

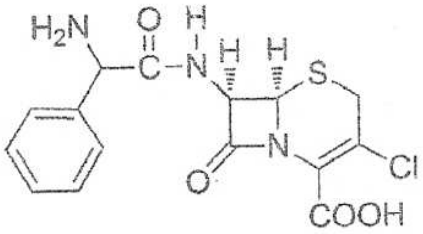
تتمتع أفراد هذا الجيل بفعالية تجاه الجراثيم ايجابية الغرام فقط، كما أنها حساسة تجاه البيتالاكتاماز ولكنها مقاومة لحموضة المعدة مما يجعل من الممكن إعطاؤها فموياً.

▪ الجيل الثاني:

يتم تحضير أفراد هذا الجيل بالاصطناع النصفي ومن أهمها السيفاكلور Cefaclor والسيفاماندول Cefamandole.



Cefamandole

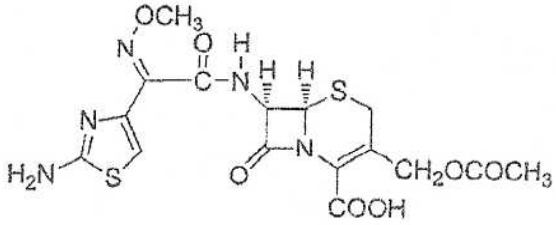


Cefaclor

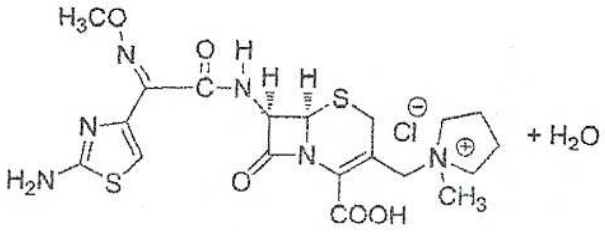
يتمتع أفراد هذا الجيل بطيف جرثومي أوسع حيث أن لها القدرة على القضاء على بعض الجراثيم سلبية الغرام.

▪ الجيل الثالث:

من أهم أفراد هذا الجيل السيفوتاكسيم Cefotaxime و السفترياكسون Ceftriaxone.



Cefotaxime



Ceftriaxone

يتمتع أفراد هذا الجيل بطيف جرثومي واسع حيث أنها فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام، كما تملك القدرة على عبور السائل الدماغي الشوكي مما يمكن من استخدامها في معالجة التهاب السحايا.

▪ الجيل الرابع:

من أهم افراد هذا الجيل السيفبيروم Cefpirome و السيفيبيم Cefepime.

يتمتع أفراده بطيف جرثومي واسع و فعالية عالية.

اصطناع الكينولونات

❖ مقدمة:

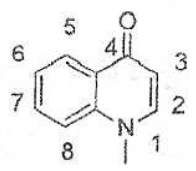
تم، خلال العقود القليلة الماضية، إضافة الكينولونات إلى زمرة المضادات الحيوية كما تم تطوير عدة أجيال منها.

بدأ استخدام الكينولونات لهذه الغاية العلاجية باكتشاف حمض النالیديكسيك (Naldixic acide) عام ١٩٦٢ والذي يعد مضاد جرثومي ضعيف الفعالية نسبياً ويقتصر استخدامه على التهابات المجاري البولية الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام.

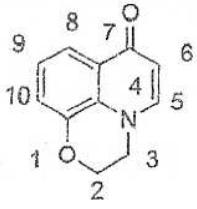
مكن، على أية حال، تطوير عدة أجيال متتالية من الكينولونات من الحصول على مركبات ذات فعالية كبيرة ضد الجراثيم إيجابية الغرام (Gram-positive) وسلبية الغرام (Gram-negative) والجراثيم اللاهوائية (anaerobic)، وصولاً حتى ظهور الفلوروكينولونات.

يتم، في أيامنا هذه ونتيجة التطورات الكبيرة التي أجريت على الكينولونات واصطناع عدد كبير من الكينولونات ذات الفعالية العالية، وصف هذه المركبات لمعالجة: التهابات الطرق التنفسية العلوية والسفلية، التهابات الطرق الهضمية، الالتهابات النسائية، الأمراض المنقولة جنسياً، التهابات الطرق البولية، التهاب البروستات،....الخ.

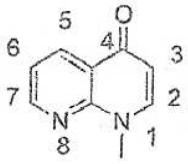
تضم عائلة الكينولونات، من الناحية البنيوية، سبع بنى أساسية ، ثلاثة منها تشكل البنية الأساسية للأدوية الأكثر نجاحاً تجارياً (شكل 33).



4-oxo-1,4-dihydroquinolone



7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3,d,e]-1,4-benzoxazine

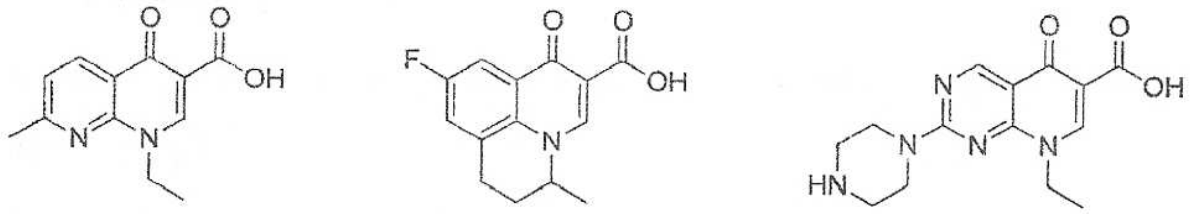


4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine

شكل 33:البنى الأساسية للكينولونات.

تم تطوير الكينولونات خلال العقود القليلة الماضية وحصلنا نتيجة لذلك على أربعة أجيال تم فيها تحسين الفعالية المضادة للجراثيم والحركية الدوائية وتوسيع الطيف.

يتضمن الجيل الأول من الكينولونات عدة مركبات أهمها: حمض الناليديكسيك، الفلومكين، السينوكساسين، وحمض البيبيميديك (شكل 34).

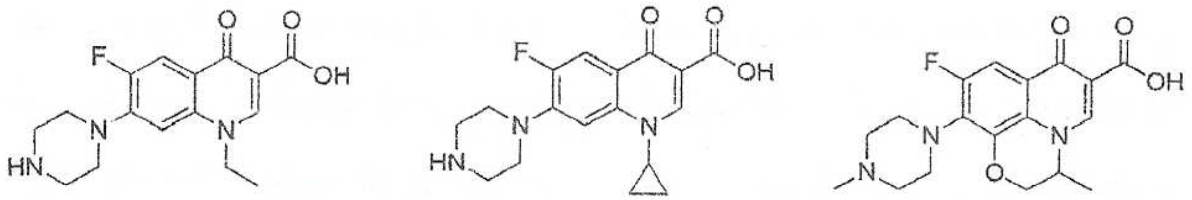


Nalidixic acid FlumEquine Pipemidic acid

شكل 34: أمثلة عن الجيل الأول من الكينولونات

يتمتع أفراد هذا الجيل بفعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام في حين أنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام واللاهوائية.

شهدت نهاية السبعينيات وبداية الثمانينات ظهور الجيل الثاني من الكينولونات وخاصة الفلوروكينولونات (شكل 35).

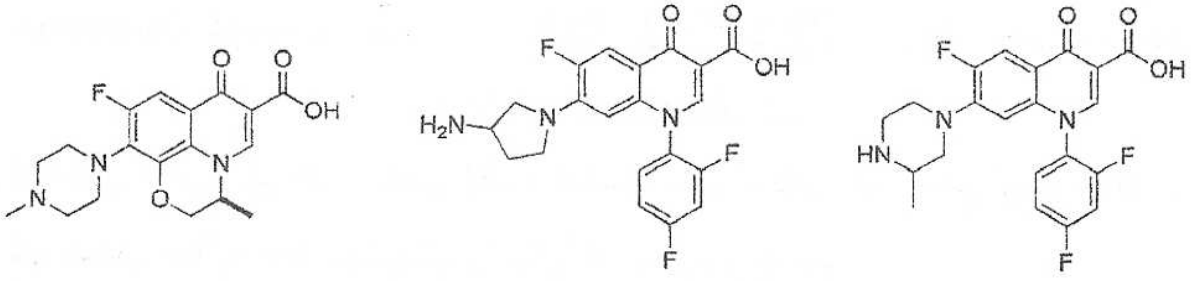


Norfloxacin Ciprofloxacin Ofloxacin

شكل 35: أمثلة عن الجيل الثاني من الكينولونات

تظهر أفراد هذا الجيل تأثيراً أقوى على الجراثيم سلبية الغرام كما تظهر تأثيراً متوسطاً على الجراثيم إيجابية الغرام وهي غير فعالة تجاه الجراثيم اللاهوائية.

ظهر، بعد ذلك بفترة قصيرة، أفراد الجيل الثالث ومن أهمهم: الليفوفلوكساسين، توسيوفلوكساسين، التيمافلوكساسين والسابروفلوكساسين (شكل 36).

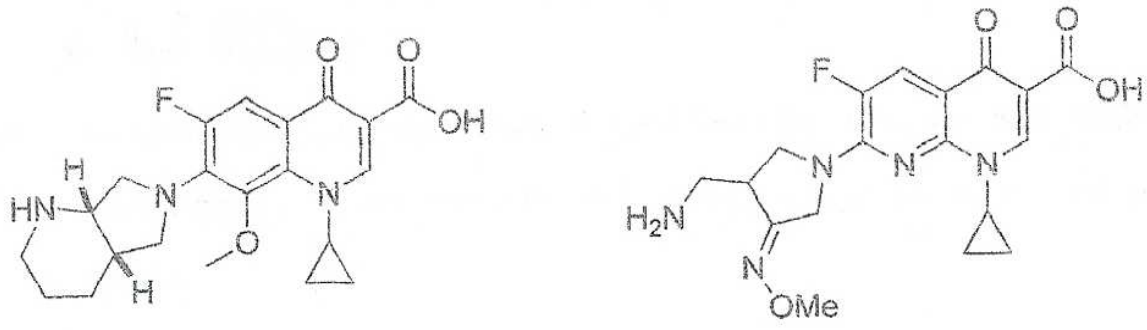


Levofloxacin Tosufloxacin Temafloxacin

شكل 36: أمثلة عن الجيل الثالث من الكينولونات

أظهرت هذه الكينولونات فعالية مثبتة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام واللاهوائية.

تمتلك، أخيراً، أفراد الجيل الرابع فعالية أعلى تجاه الجراثيم إيجابية الغرام كما كانت فعالة جداً تجاه الجراثيم اللاهوائية ومن أهم أفرادها: موكسيفلوكساسين، تروفلوكساسين (شكل 37).



شكل 37: أمثلة عن الجيل الرابع من الكينولونات

أظهر بعض الكينولونات، على الرغم من التطورات الكبيرة التي شملت هذا الصف من الأدوية، آثاراً جانبية متعددة مسببة سحبها من قطاع الأدوية الممكن وصفها أو سحب طلب ترخيصها من الأدوية الجديدة المستخدمة New Drug Applications (NDAs).

يوجد عدد لا بأس به من الكينولونات التجارية التي تم سحبها من الأسواق الأمريكية مثل التيمافلوكساسين (متلازمة دموية بولية Hemolytic-Uremic syndrome)، سبارفلوكساسين (السمية الضوئية وزيادة زمن الQT)، غريبافلوكساسين (زيادة زمن ال QT)، كما تم سحب التروفافلوكساسين من الأسواق الأوروبية بسبب سميته الكبدية علماً أن منظمة الأدوية والأغذية الأميريكية نصحت بأن استخدامه يجب أن يكون مقصوراً على معالجة الانتانات المهددة للحياة. تم، إضافةً إلى ذلك، سحب الترخيص كدواء جديد للفليروكساسين والكلينافلوكساسين من قبل New Drug Applications بسبب سميتهما الضوئية (Phototoxicity). شددت منظمة الأدوية والأغذية الأميريكية، في عام ٢٠٠٦، التحذير من استخدام غاتيفلوكساسين (Tequin®) بسبب وجود آثار جانبية له على اضطرابات شحوم الدم (Hypoglycemia and Hyperglycemia). تم، إضافة لذلك، اعتبار هذا الدواء كمضاد استطباب عند مرضى السكري، لكنه بقي رغم ذلك متداولاً في الأسواق لأن فوائده أكثر من أضراره.

بقيت الكينولونات، على الرغم من بعض الإخفاقات التي ظهرت في العقد الأخير، صفاً مهماً من المضادات الحيوية لمعالجة الانتانات الشديدة الناجمة عن الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام واللاهوائية.

❖ آلية التأثير:

تقوم الكينولونات بتثبيط نوعين من الأنزيمات النووية الخاصة بال DNA هما DNA gyrase (topoisomerase II) و topoisomerase IV واللذان يعتبران أساسيين لفك حلزون DNA قبل عملية تضاعفه.

يثبط الكينولون، بشكل عام، الأنزيم DNA gyrase في الجراثيم سلبية الغرام في حين يكون topoisomerase IV هو الهدف لتثبيط الكينولون في الجراثيم إيجابية الغرام.

يعتقد، بشكل أكثر وضوحاً، أن الكينولون يشكل معقداً بين DNA وأحد هذين الأنزيمين لنحصل بذلك على معقد ثلاثي مكون من كينولون–DNA–أنزيم يمنع تضاعف DNA.

يعتبر هذا النمط من التثبيط موقفاً لنمو الجراثيم وليس قاتلاً لها وذلك لأن الارتباط السابق ارتباط عكوس وليس دائم. يمنع، بمعنى آخر، هذا المعقد نمو الجراثيم وتكاثرها ولكنه لا يقتلها.

لا تتوقف هذه العملية هنا فالخلية الجرثومية تموت نتيجة لوجود هذا المعقد في معظم نهايات DNA وبالتالي فالنتيجة النهائية للتثبيط الناتج عن استخدام الكينولونات هو موت الخلية الجرثومية ولذلك تعتبر الكينولونات قاتلة للجراثيم وليس موقفة لنموها.

❖ طرق المقاومة الجرثومية للكينولونات:

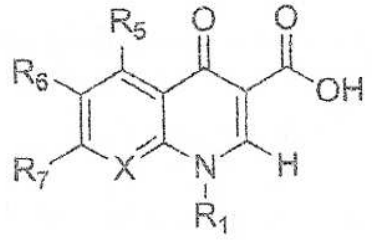
الكينولونات مثلها مثل جميع المضادات الحيوية ليست محصنة تجاه المقاومة الجرثومية وبالتالي من الممكن ظهور سلالات جرثومية مقاومة لأحد أو عدد من الكينولونات وتتم هذه المقاومة بعدة آليات نميز منها نوعين أساسيين:

– مقاومة ناتجة عن حدوث الطفرات في المواقع التي يتثبت عليها الكينولون والموجودة على الأنزيم، وهو النوع الأكثر شيوعاً.

– مقاومة ناتجة عن انخفاض تركيز الكينولون في الخلية الجرثومية ويعود هذا الانخفاض في التركيز إلى زيادة في طرد المضاد الحيوي خارج الخلية الجرثومية وذلك نتيجة لوجود مضخة دفق خارجي (efflux pump).

❖ دراسة علاقة البنية بالتأثير (SAR) وعلاقة البنية بالسمية (STR):

تم، في العقود الماضية، إجراء العديد من الدراسات على البنية العامة للكينولونات وذلك بغية دراسة علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity Relationship (SAR) ودراسة علاقة البنية بالسمية Structure-Toxicity Relationship (STR) (رسم توضيحي ١).



X = CH, N, C - OMe, C - $OCHF_2$, C - F, C - Cl, ...etc.

رسم توضيحي ١: البنية العامة للكينولونات

نورد فيما يلي أهم النتائج التي تم الحصول عليها اعتماداً على الدراسات السابقة:

– يعتبر وجود متبادل على ذرة الآزوت N_1 أساسياً لضبط فعالية الكينولون، كما تبين أن وجود مجموعة سيكلوبروبيل كمتبادل يعد مفضلاً على غيرها من المتبادلات للحصول على أفضل فعالية قاتلة للجراثيم.

تم، أيضاً، الحصول على نتائج جيدة باستخدام جذر ٢,٤-ثنائي فلوروفينيل كمتبادل على ذرة الآزوت هذه كما في التوسيوفلوكساسين والتروفافلوكساسين والتامافلوكساسين مع العلم أن المركبين الأخيرين تم سحبهما من التداول.

– يعتبر وجود ذرة هيدروجين على الكربون C_2 مفضل على غيره من المتبادلات.

– تعتبر مجموعتي الكاربونيل الموجودتين على الكربون C_3 و الكربون C_4 أساسيتين للارتباط مع الأنزيم.

– يتحكم المتبادل الموجود على الكربون C_5 بشدة الفعالية حيث تزداد الفعالية بتغيير المتبادل حسب الترتيب التالي: $H< CH_3 < OH < NH_2$.

يعتبر هذا الموقع، أيضاً، مصدراً لسمية المركب الضوئية (Phototoxicity) وسميته الجينية (Genotoxicity).

– يتحكم المتبادل الموجود على الموقع C_6 بالفعالية حيث تبين أن وجود ذرة فلور كمتبادل على هذا الموقع يزيد الفعالية بشدة وهذا ما أدى لظهور ما يسمى **بالفلوروكينولونات**.

– تتحكم المتبادلات الموجودة على الكربون C_7 بالفعالية الدوائية والحركية الدوائية.

يعتبر إدخال جذر بيبيرازينيل أو جذر أمينوبيروليدينيل على هذا الموقع واحداً من أهم التعديلات البنيوية التي ساهمت في زيادة الفعالية الدوائية للكينولونات وفي تحسين حركيتها الدوائية.

يؤدي، بشكل عام، وجود جذر بيبيرازينيل على الموقع C_7 إلى زيادة في الفعالية تجاه الجراثيم سلبية الغرام، في حين أن وجود جذر أمينوبيروليدينيل على هذا الموقع يزيد من الفعالية تجاه الجراثيم إيجابية الغرام.

ملاحظة: تم استخدام هذه النتائج والاستفادة منها في جميع الكينولونات التجارية الموجودة في الأسواق حالياً حيث أن جميع هذه المركبات تضم واحداً من هذين الجذرين كمتبادل على الكربون C_7.

– يعتقد بأن الذرة الموجودة في الموقع 8 تلعب دوراً في الفعالية القاتلة للجراثيم اللاهوائية كما أنها تلعب دوراً في الحركية الدوائية للكينولونات، ومن أهم المجموعات الموجودة في هذا الموقع في الكينولونات الموجودة في الأسواق نذكر: X, H, Me, OMe, N.

يمتلك عدد من الكينولونات الأكثر فعالية هالوجين في هذا الموقع مثل: سبارفلوكساسين الذي يملك ذرة فلور في الموقع 8، كلينافلوكساسين الذي يملك ذرة كلور في هذا الموقع.

تملك هذه المركبات، بالمقابل، سمية ضوئية ملحوظة.

❖ الحركية الدوائية للكينولونات:

تملك الكينولونات ميزات كبيرة وجيدة فيما يخص الحركية الدوائية حيث يتم امتصاص الكينولونات وتوزعها في أنسجة الجسم وسوائله بشكل جيد جداً.

تتراوح الجرعة النموذجية للكينولونات بين ١٠٠ و ١٠٠٠ملغ.

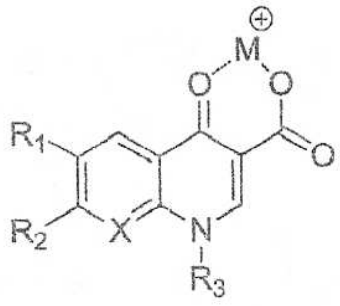
تملك، العناصر الأولى من الكينولونات، نصف عمر أقل من ٣ ساعات، ولكن القيمة الأكثر نموذجية تتراوح بين ٤-١٤ساعة.

يميل الارتباط بالبروتينات إلى أن يكون أقل من المتوسط (١٥-٦٥%) ولكن هناك بعض الاستثناءات مثل حمض الناليديكسيك (٩٠%) و garenoxacin (٨٠%).

تتراوح معدلات التوافر الحيوي للكينولونات بين ٥٥-١٠٠%.

ذكر، بشكل واضح في المقالات العلمية، بأن فعالية الكينولونات يمكن أن تنخفض بشدة عندما تؤخذ مع مضادات الحموضة. العديد من مضادات الحموضة تكون بشكل أملاح لشوارد متعددة الشحنة مثل Mg^{+2}, Ca^{+2}, Al^{+3}. تخفض، إضافة لذلك، شوارد Fe^{+3}, Cu^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2} و Ba^{+2} فعالية الكينولونات.

يعود ذلك لأن جميع هذه الشوارد تشكل معقدات مع البنية الأساسية للكينولونات مما يسبب انخفاض شديد في AUCs يتراوح بين ٢٠-٩٨% (رسم توضيحي ٢).



رسم توضيحي ٢: تاثير الشوارد الموجبة على فعالية الكينولونات

ملاحظة: تعتبر هذه المنطقة من البنية الكيميائية والتي تتضمن مجموعة الكاربونيل ومجموعة الكاربوكسيل نقطة أساسية للارتباط مع DNA gyrase.

الفصل الرابع: اصطناع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

❖ مقدمة:

يبدي عدد كبير من الأدوية المنتمية إلى أصناف مختلفة من المركبات تأثيراً مسكنا للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب .

تخلو هذه الأدوية، بالإضافة إلى ذلك، من الكثير من التأثيرات غير المرغوبة التي ترافق مسكنات الألم الأفيونية (هبوط نشاط الجهاز التنفسي، والإدمان، إلخ).

تُسمى هذه الأدوية مسكنات غير ناركوتينية، أو المواد المشابهة للأسبرين، أو المسكنات مضادة الحمى... إلخ .

تسمى، أيضاً، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمسكنات مضادة الحمى وذلك لتمييزها عن الأفيونات والقشرانيات السكرية .

لم تعرف الآلية الدقيقة لتأثير هذه الأدوية بشكل نهائي، لكن من المعتقد أن آلية تأثيرها ترتبط بقدرتها على تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات (Prostaglandins) ما يقلل من تأثيرها على النهايات العصبية وزيادة حساسيتها، الأمر الذي يخفف تباعا من تأثير النواقل العصبية وبشكل خاص البراديكنين (Bradykinin).

ملاحظة: تبقى فرضية ارتباط الفعالية المسكنة للألم والمضادة للالتهاب لهذه الأدوية بقدرتها على تثبيط أو كبت البروستاغلاندينات غير مؤكدة تماماً.

يُوجد فرضيات أخرى حول آلية تأثير مسكنات الألم غير الناركوتينية، حيث تظهر التجارب على الحيوانات أن الفعل المسكن للألم لهذه السلسلة من الأدوية محيطي، ولكن من الممكن أن يملك الأسيتأمينوفين فعلاً مركزياً حاصراً للسيالات العصبية الألمية.

تتميز مسكنات الألم غير الأفيونية بثلاثة أنماط أساسية من التأثيرات: مضادة التهاب، ومسكنة ألم، ومخفضة حمى، حيث تستعمل لتخفيف ألم الرأس والألم العضلي وألم المفاصل بدون تأثيرات مهدئة أو منومة، كما أن استعمالها لا يسبب التعود والإدمان والشمق.

تُصنف هذه المركبات في مجموعات وذلك حسب بنيتها الكيميائية:

مشتقات حمض الصفصاف: أسبرين Aspirin، ديفلونيزال Diflunisal.

مشتقات البيرازولون: فينيل بوتازون Phenylbutazone، ميتاميزول Metamizol.

الأسيت أمينوفين Acetominophen.

مشتقات حمض الانترانيليك: حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid، حمض ميفيناميك Mephenamic Acid، حمض ميكلوفيناميك Meclophenamic Acid.

مشتقات حمض أريل الخل: ديكلوفيناك Diclofenak، فينكلوفيناك Phenclofenak.

مشتقات حمض أريل بربيونيك: ايبوبروفين Ibuprofen، كيتوبروفين Ketoprofen، نابروكسين Naproxene، فينوبروفين Fenprofen.

مشتقات حمض الاندوليل/اندين اسيتيك: اندوميتاسين Indomethacin ، سوليندك Sulindac.

الأوكسيكامات: بيروكسيكام Pyroxicam، ايزوكسيكام Isoxycam.

❖ مشتقات حمض الصفصاف:

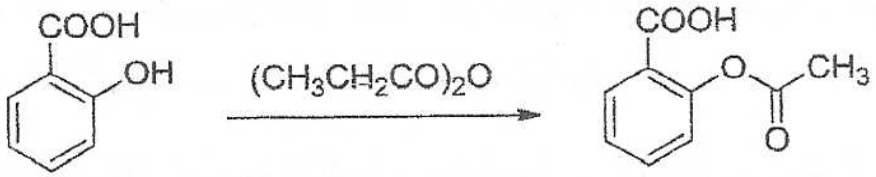
- **أسبرين (Aspirin):**

- **التسمية:**

أستيل حمض الصفصاف.

- **الاصطناع:**

يصطنع بتفاعل الأستلة المطبق على حمض الصفصاف باستعمال كلور الأستيل أو بلاماء حمض الخل (معادلة 66).



معادلة 66: اصطناع الاسبرين

- **تأثيراته:**

يبدي الأسبرين أثرا مسكنا للألم وخافضا للحرارة ومضادا للالتهاب، كما يخفض من تجمع (تكدس) الصفيحات.

يعتقد أن الأستلة غير العكوسة لأنزيم السيكلو أوكسيجيناز (Cyclooxygenase) هي آلية تأثيره الأساسية ما ينتج عنه عدم القدرة على اصطناع البروستاغلاندينات (Prostaglandins) والبروستاسيكلينات (Prostacyclins) والترومبوكسان (Thromboxane) وكنتيجة لذلك ينخفض تأثير البروستاغلاندينات المولدة للحرارة على مراكز تنظيم الحرارة والنهايات العصبية الحساسة مما يؤدي إلى انخفاض الحساسية تجاه الانتقال العصبي لحس الألم.

ينتج تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفيحات من عدم القدرة على اصطناع الترومبوكسان A_2 في الصفيحات.

- **استخداماته:**

يستخدم الأسبرين حاليا بكميات ضخمة وأكثر من أي دواء آخر، كما يستخدم، بشكل واسع، لعلاج آلام الرأس والألم العصبي وحالات الروماتيزم وفي الأعراض المؤلمة لمسببات الألم المختلفة ويزيل الاحساس بالألم خلال فترة الطمث.

يستعمل، أيضا، في حالة الحمى والوقاية والمعالجة من الخثار والانصمام وأيضا من أجل الوقاية من نقص التروية الشذوذي.

- **مرادفاته:**

يملك الأسبرين أكبر عدد من المرادفات مثل أسيتوزال Acetosal، أسيتيل حمض الصفصاف Acetyl Salicylic Acid و سيتوزال Cetosal و غيرها.

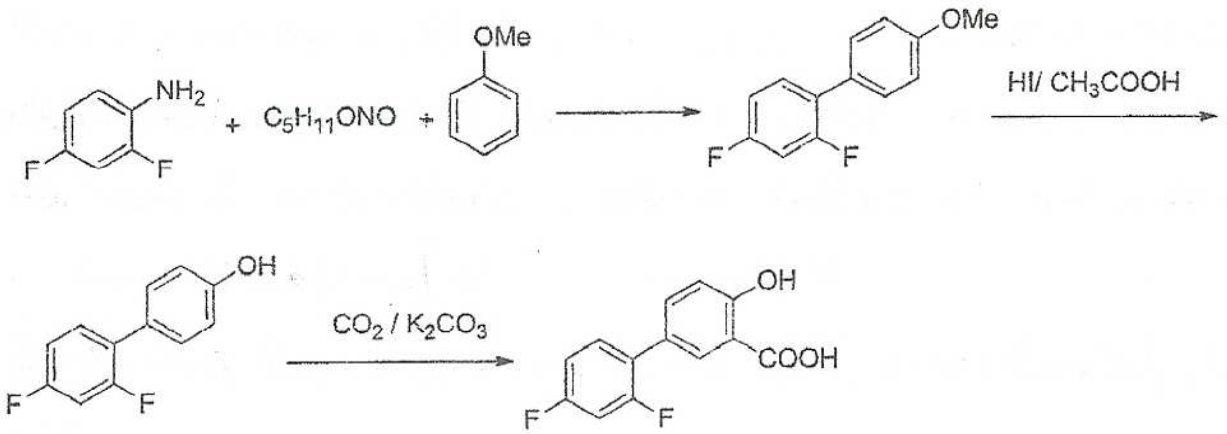
- **ديفلونيزال (Diflunisal):**

- **التسمية:**

حمض ٢، ٤- ثنائي فلورو-٤-هيدروكسي-٣-ثنائي فينيل كاربوكسيليك.

- **الاصطناع:**

يصطنع انطلاقاً من ملح الديازونيوم الذي يصطنع من ٢، ٤-ثنائي فلور أنيلين ونتريت ايزو أميل والأنيزول بحضور أملاح النحاسي وذلك وفق المخطط الكلاسيكي لاصطناع ثنائيات الأريل (معادلة 67).



Diflunisal

معادلة 67: اصطناع ديفلونيزال

يخضع الناتج السابق، وهو ٤-(٢، ٤-ثنائي فلورو فينيل) الأنيزول لتفاعل نزع المتيل بواسطة يود الهيدروجين ليعطي ٤-(٢، ٤- ثنائي فلورو فينيل)-الفينول.

يتفاعل هذا المركب مع ثنائي أكسيد الكربون في وسط قلوي بحسب تفاعل كولب – شميت (Kolbe–Schmitt) حيث تضاف له زمرة كربوكسيل على حلقة الفينول ليعطي ديفلونيزال.

- **استخداماته:**

يبدي ديفلونيزال، مثله مثل مثبطات اصطناع البروستاغلاندينات الأخرى، أثرا مسكنا للألم ومخففا للحمى ومضادا للالتهاب.

يستخدم كدواء قصير أو طويل التأثير في علاج الألم الخفيف والمتوسط الناتج عن التهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل الروماتيزمي .

- **مرادفاته:**

المرادفات لهذا الدواء هي دولوبيد Dolobid، ادومال Adomal، نولادول Noladol وغيرها.

ملاحظة: تستخدم مشتقات أخرى لحمض الصفصاف على شكل أملاح في الممارسات الطبية مثل صفصافات المغنزيوم (Magnesium Salicylate) وصفصافات الصوديوم (Sodium

(Salicylate ولكنها أقل فعالية من الأسبرين في نفس الجرعة. تعتبر هذه الأملاح أكثر ملاءمة عند المرضى الحساسين تجاه الأسبرين.

صفصافات المغنزيوم و الكولين Choline Magnesium Trisalicylate عبارة عن مزيج من صفصافات الكولين وصفصافات المغنزيوم والتي لديها نفس تأثير الأسبرين ومع ذلك فهي أكثر ملاءمة عند المرضى الذين يلاحظ عليهم تأثيرات معدية معوية عند تناول الأسبرين.

❖ مشتقات البيرازولون:

تلعب مشتقات البيرازولون في الطب دورا هاما كمسكنات ألم ومضادات التهاب ومخففات حمى من أمثلتها أنتي بيرين Antipyrin، بوتاديون Butadion، أميدو بيرين Amidopyrin، فينيل بيرازون Phenylpyrazon، سولفين بيرازون Sulfinpyrazone، ميتاميزول الصوديوم Sodium Methamizole (انالجين Analgin) وغيرها .

تعتبر هذه الأدوية، فيما يتعلق بالفعل المسكن للألم والمضاد للالتهاب، مشابهة لمشتقات حمض الصفصاف مع أن آلية تأثيرها ليست معروفة بشكل كامل.

يعتقد أن مشتقات البيرازولون مثلها مثل الأسبرين تثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات وتنقص من النفوذية الشعرية وهكذا تمنع تطور التفاعلات الالتهابية.

أظهر استخدام البيرازولونات في الطب حالات بدء ندرة المحببات مما حد من استخدامها.

يعتبر ميتاميزول الصوديوم أكثر مشتقات البيرازولون استخداما في الطب (مع أنه يُمنع في بعض البلدان) إضافة إلى المشاركات الدوائية المعتمدة عليه وبشكل خاص دواء بارالجين الذي يمثل دواء تشاركيا معتمد على ميتاميزول الصوديوم مع مضاد التشنج 4-(ايتوكسي بيبيريدين) كاربوميتوكسي بنزوفينون والحاصر العقدي ٢،٢- ثنائي فينيل-٤- بيبريديل أسيت أميد.

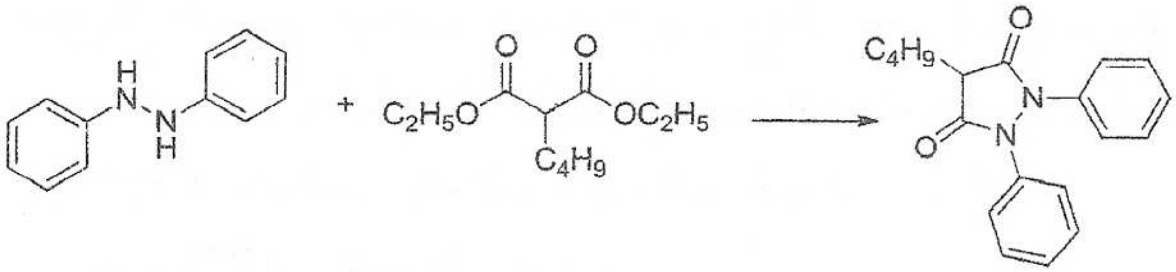
• فينيل بوتازون (Phenylbutazone):

- التسمية:

مركب ٤-بوتيل-١، ٢- ثنائي فينيل-٣، ٥- بيرازوليدين ديون.

- **الاصطناع:**

يصطنع بمرحلة واحدة من تفاعل الهيدرازوبنزول مع بوتيل الاستر المالوني (معادلة 68).



Phenylbutazone

معادلة 68: اصطناع الفينيل بوتازون

- **الاستعمالات:**

يستعمل فينيل بوتازون للتخلص من آلام الرأس الخفيفة إلى المتوسطة والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل العظمي.

- **المرادفات:**

ألغوفيرين Algoverin، أزوليد Azolid، بوتازوليدين Butazolidin وغيرها.

- **سولفين بيرازون (Sulfinpyrazone):**

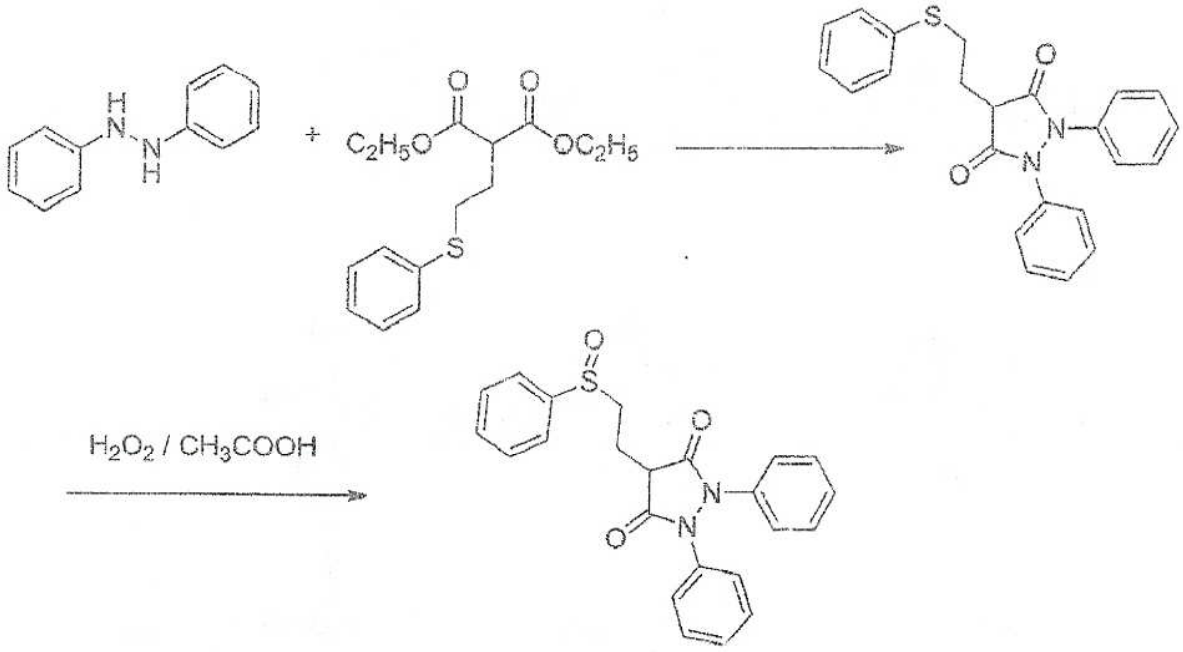
- **التسمية:**

مركب ١، ٢- ثنائي فينيل-٤-(٢- فينيل سولفينيل ايتيل)-٣، ٥- بيرازوليدين ديون.

- **الاصطناع:**

يعتبر سولفين بيرازون من مشابهات الفنيل بوتازون ويتم اصطناعه بطريقة مشابهة حيث يتم إجراء تفاعل تكاثف الهيدرازوبنزول مع ٢-(٢-فينيل تيو ايتيل) الاستر المالوني ليعطي بيرازوليدين ديون.

يتم بعد ذلك أكسدة كبريت الايتر باستخدام الماء الأوكسيجيني في وسط من حمض الخل لنحصل بذلك على سلفوكسيد وهو السولفين بيرازون (معادلة 69).



Sulfinpyrazone

معادلة 69: اصطناع السلفين بيرازون

- **الاستعمالات:**

سولفين بيرازون يستعمل في نفس الاستطبابات التي يستعمل فيها فينيل بوتازون.

- **المرادفات:**

انتوران Anturane، اينتورين Enturen.

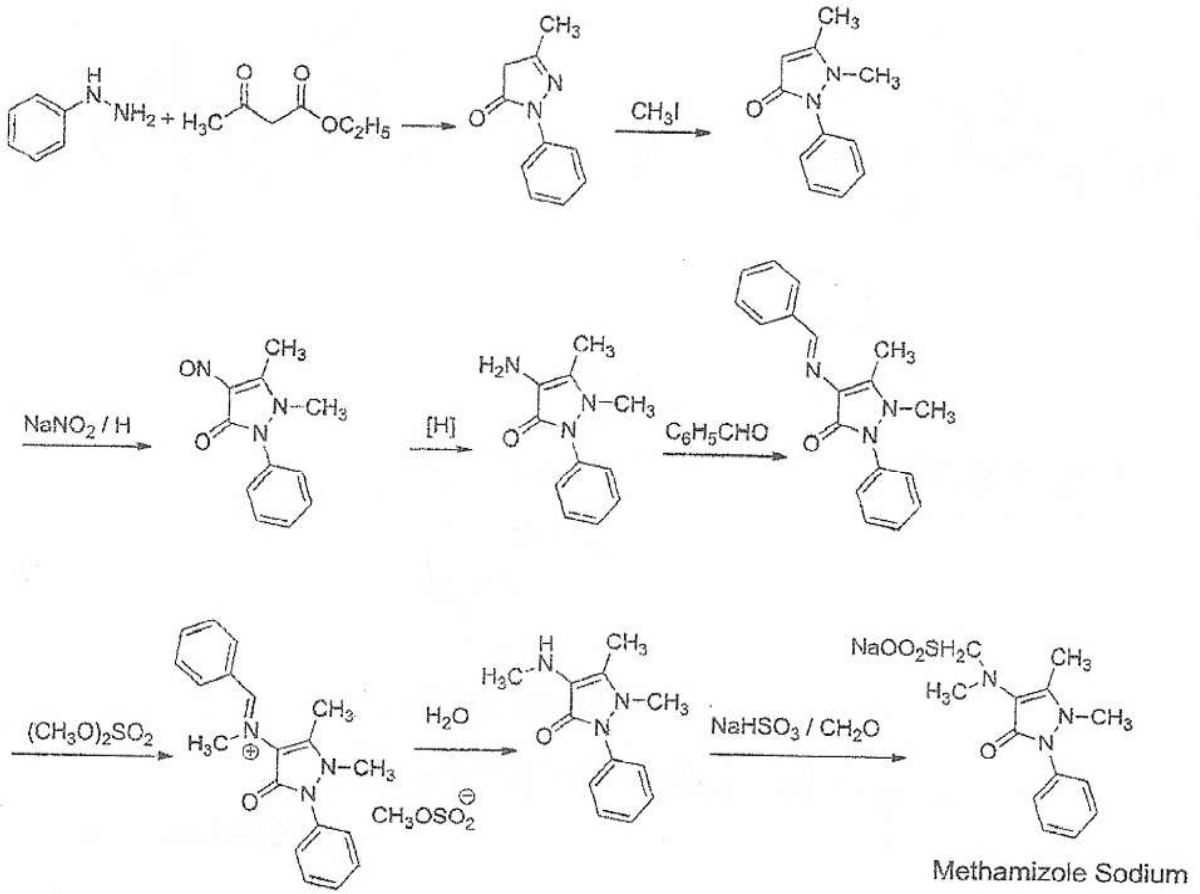
• ميتاميزول الصوديوم:

- **التسمية:**

مركب ١- فينيل-٢، ٣- ثنائي ميتيل-٤- ميتيل أمينو بيرازولون-٥-N-سلفونات المتيل الصودي.

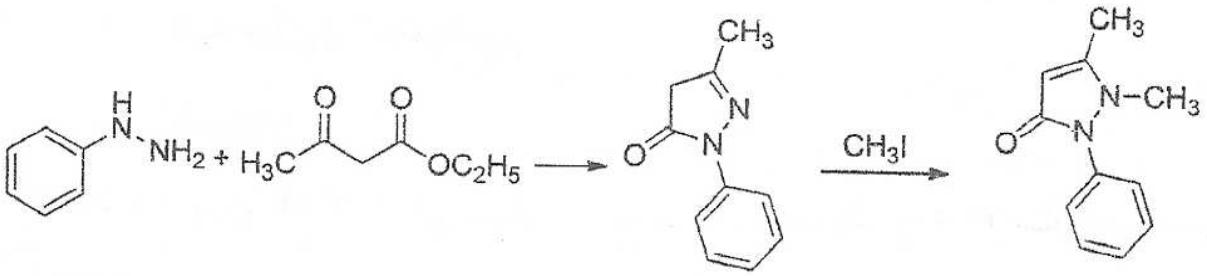
- **الاصطناع:**

يصطنع ميتاميزول الصوديوم على عدة مراحل (معادلة 70).

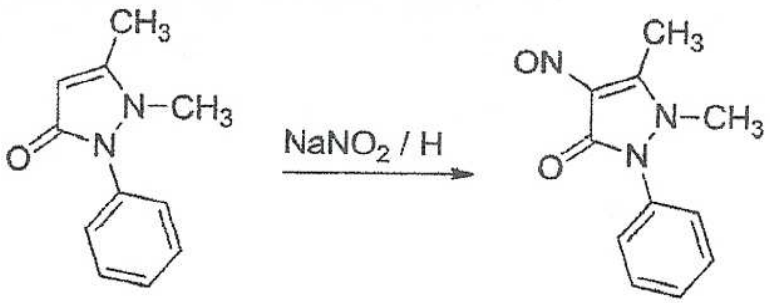


معادلة 70: اصطناع ميتاميزول الصوديوم

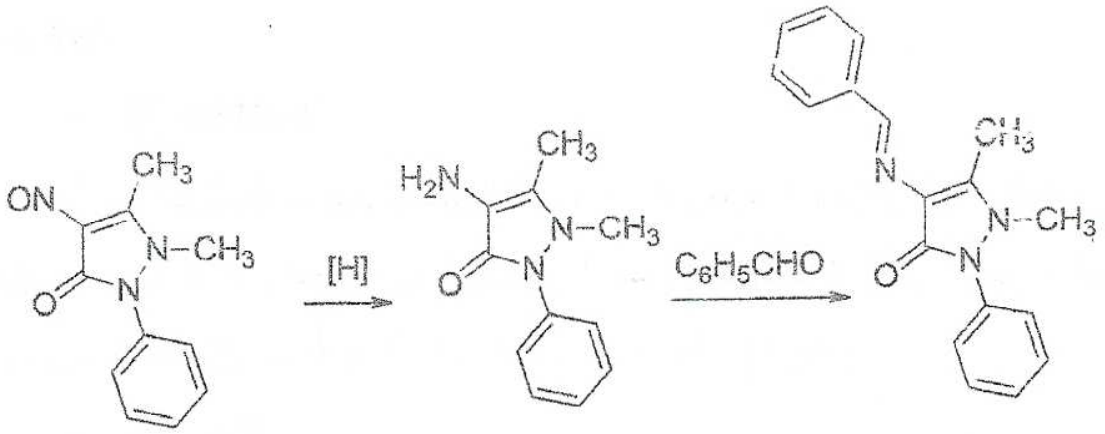
يبدأ الاصطناع بتفاعل استر خلات الخل مع الفينيل هيدرازين معطياً ١-فينيل-٣- ميتيل بيرازولون-٥، يستعمل هذا المركب في الطب تحت الاسم انتي بيرين.



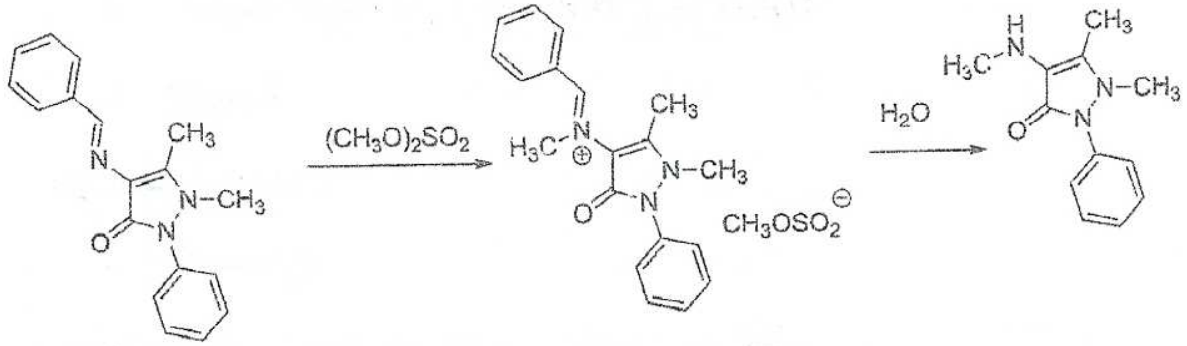
يخضع، الناتج السابق، لعملية إضافة النيتروز بواسطة نترات الصوديوم في وسط حمضي متوسط لتشكيل ١-فينيل-٢، ٣- ثنائي ايتيل-٤- نتروزوبيرازولون-٥.



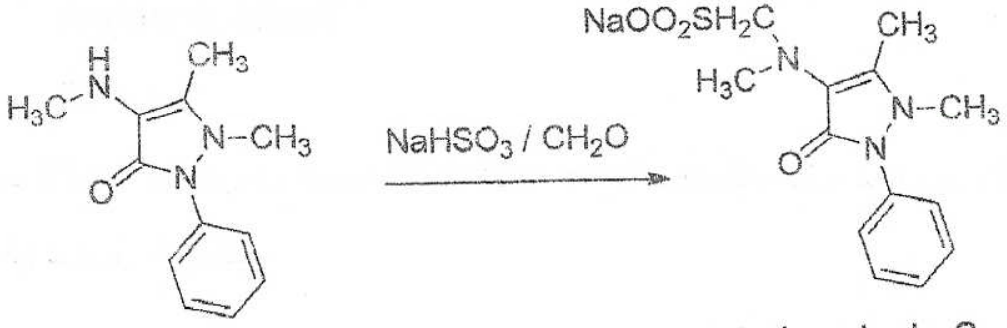
يؤدي إرجاع مشتقات النتروز بواسطة عوامل إرجاع مختلفة إلى تشكيل ١-فينيل-٢، ٣- ثنائي ميتيل-٤- أمينو بيرازولون-٥، الذي يتفاعل مع البنز ألدهيد معطياً مركب ١- فينيل-٢، ٣- ثنائي ميتيل-٤- بنزليدين أمينو بيرازولون-٥ البلوري المتشكل والقابل للفصل بسهولة.



يخضع هذا المركب لمتيلة على ذرة الازوت في مجموعة الايمين بواسطة السلفات ثنائية الكبريت معطيا ملح رباعي وبحلمهة الملح الناتج نحصل على مركب ١-فينيل-٢، ٣- ثنائي ميتيل-٤- أمينو بيرازولون-٥.



تؤدي معالجة هذا المركب بمحلول مائي من مزيج الصوديوم بي سولفات والفورم ألدهيد إلى الحصول على المركب ١-فينيل-٢، ٣- ثنائي ميتيل-٤- ميتيل أمينو بيرازولون-٥-N- صوديوم ميتان سولفونات وهو الميتاميزول الصودي المطلوب.



Methamizole Sodium

- **التأثيرات:**

يمتلك ميتاميزول الصوديوم خصائص مسكنة للألم ومخففة للحمى، في حين أن أثره المضاد للالتهاب ضعيف جداً. يعتبر مناسبا جدا في حالات يراد فيها الوصول السريع إلى تراكيز عالية من الدواء.

- **الاستعمالات:**

يستعمل ميتاميزول الصوديوم لتسكين الألم الناجم عن مصادر مختلفة (مثل المغص الكلوي والصفراوي، الألم العصبي، الرضح، الحروق، وجع الرأس ووجع الأسنان) تعتبر ندرة المحبات من الآثار الجانبية المحتملة لاستخدام هذا الدواء.

- **المرادفات:**

ديبيرون Dipyrone، انالجين Analgin وغيرها .

❖ مشتقات بارا أمينو فينول:

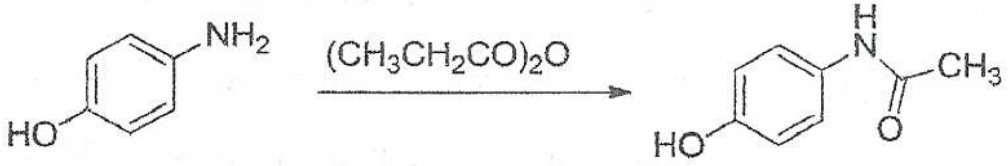
• أسيت أمينوفين (Acetaminophen):

- **التسمية:**

بارا-أسيت أمينوفينول.

- **الاصطناع:**

يصطنع بالتفاعل بين بارا-أمينو فينول و بلاماء حمض الخل.



Acetaminophen

- **التأثيرات:**

يختلف الأست أمينوفين عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بأنه مجرد من الخصائص المضادة للرثوية والالتهاب.

تبين مؤخرا أن الأسيت أمينوفين مثل الأسبرين يثبط تأثير أنزيم السيكلوأوكسيجيناز في الدماغ وبشكل أقوى من الأسبرين.

لم تتبين، من ناحية أخرى، آلية التأثير المسكن للألم في الأسيت أمينوفين بشكل كامل وذلك بسبب تأثيره الضعيف على السيكلو أوكسيجيناز المحيطي.

- **الاستعمالات:**

يستعمل الأسيت أمينوفين، بشكل واسع، كعامل مسكن للألم ومخفف للحمى، و قد صُمم لتسكين الألم المتوسط وله فعالية مشابهة للأسبرين حيث يستخدم لتسكين الألم الناتج عن وجع الرأس (من الألم الضعيف إلى المتوسط) والألم العضلي وألم المفاصل والألم المزمن والألم بعد الإجراء الجراحي وغيرها .

- **المرادفات:**

باراسيتامول Paracetamol، تيلينول Tylenol، وغيرها.

❖ مشتقات حمض الانترانيليك:

مشتقات حمض الانترانيليك تعتبر مشابهات بنيوية مباشرة لمشتقات حمض الساليسيليك، كما تمتلك تأثيرا مسكنا للألم ومضادا للالتهاب ومخففا للحمى.

تعتبر هذه المركبات مشابهة للبيرازولونات في التأثير المسكن للألم والمخفف للحمى ولكنها تتفوق على الساليسيلات في التأثير المضاد للالتهاب.

آلية التأثير المسكن للألم والمضاد للالتهاب لهذه السلسة من اللاستيروئيدات غير معروفة بشكل نهائي.

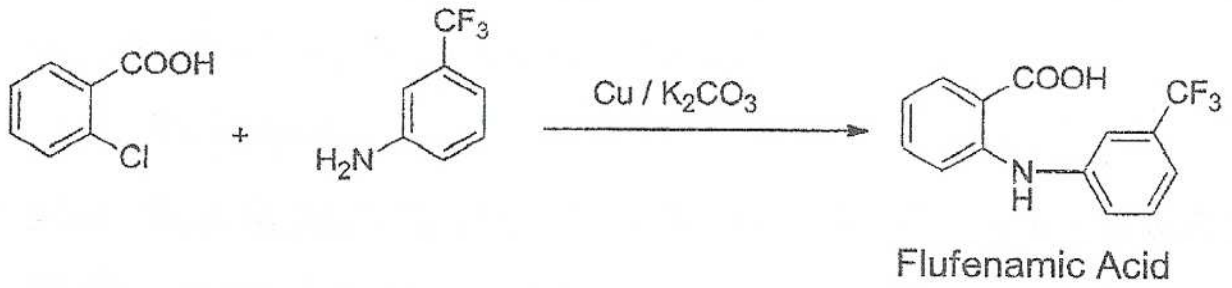
• حمض فلوفيناميك (Flufenamic Acid):

- **التسمية:**

حمض N–(الفا،الفا،الفا –ثلاثي فلورو ميتيل –m– توليل) الانترانيليك.

- **الاصطناع:**

يصطنع بتفاعل ٢-كلورو بنزوئيك مع ٣- ثلاثي فلوروميتيل أنيلين بحضور كربونات البوتاسيوم وبرادة من النحاس (معادلة 71).



Flufenamic Acid

معادلة 71: اصطناع الفلوفيناميك

- **الاستعمالات:**

يستعمل فلوفيناميك أسيد في حالات الألم المتوسط وعسر الطمث لكن لا يجب تناوله لأكثر من أسبوع واحد بسبب إمكانية حدوث سمية كلوية وسمية معدية معوية وفقر دم.

يستعمل هذا المركب كثيرا بالمشاركة مع مضاد التخثر الوارفارين حيث أن التأثير المضاد للتخثر يشتد عند الاشتراك مع حمض الفلوفيناميك.

- **المرادفات:**

أرليف Arlef، وفليكسوكيوتان Flexocutan، وروميازال Romazal وغيرها.

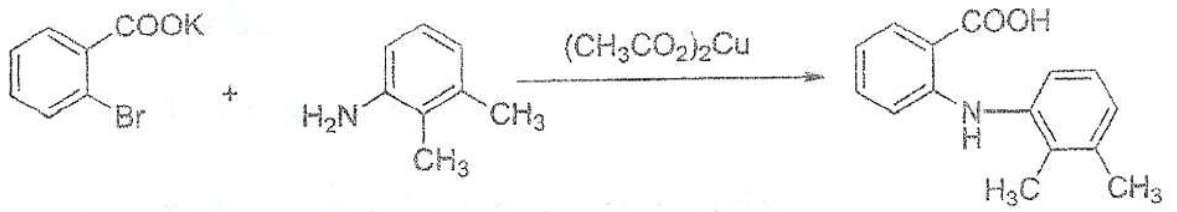
- **حمض مفيناميك (Mefenamic Acid):**

- **التسمية:**

حمض N-(٢، ٣- اكزيليل) الانترانيليك.

- **الاصطناع:**

يصطنع، بشكل أساسي، بالطريقة السابقة نفسها، حيث يتفاعل الملح البوتاسي لحمض ٢-برومو بنزوئيك مع ٢، ٣- ثنائي ميتيل أنيلين بحضور ثنائي خلات النحاس (معادلة 72).



Mefenamic Acid

معادلة 72: اصطناع الميفيناميك

- **الاستعمالات:**

يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

- **المرادفات:**

هي باركيميد Parkemed، بونستان Ponstan، بونستل Ponstel وغيرها.

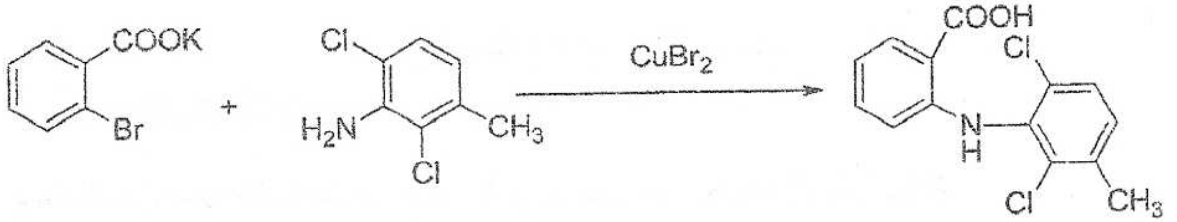
- **حمض ميكلوفيناميك (Meclofenamic Acid):**

- **التسمية:**

حمض N-(٢، ٦-ثنائي كلورو -m-توليل) الانترانيليك.

- **الاصطناع:**

يصطنع بطريقة مشابهة لاصطناع حمض الفلوفيناميك وذلك بتفاعل الملح البوتاسي لحمض ٢-برومو بنزوئيك مع مركب ٢، ٦- ثنائي كلورو-٣- ميتيل أنيلين بحضور ثنائي برومو النحاس في مزيج من N-ايتيل مورفيلين وثنائي غليم (معادلة 73).



Meclofenamic Acid

معادلة 73: اصطناع الميكلوفيناميك

- **الاستعمالات:**

يستعمل في نفس الحالات التي يستخدم من أجلها حمض الفلوفيناميك.

- **المرادفات:**

مرادف هذا الدواء هو موفينز Movens .

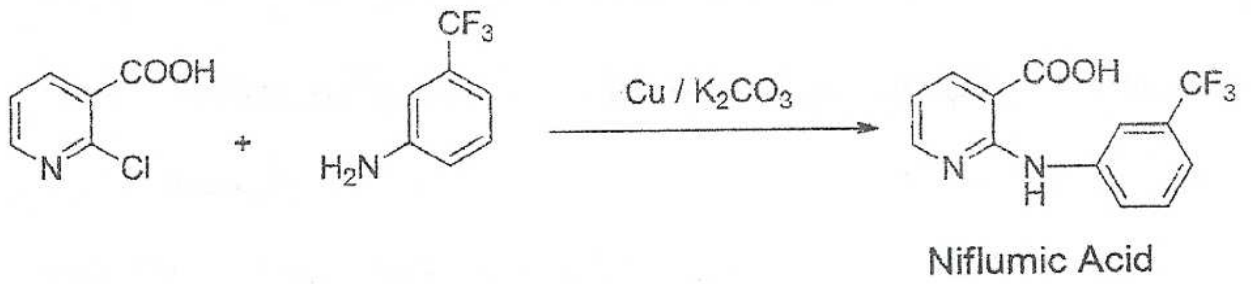
- **حمض نيفلوميك (Niflumic Acid):**

- **التسمية:**

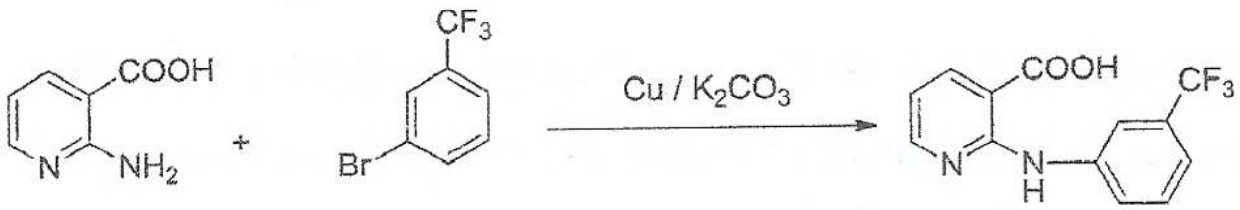
حمض ٢، ٣-(ثلاثي فلورو ميتيل) أنيلينو نيكوتينيك.

- **الاصطناع:**

يصطنع بتفاعل حمض ٢- كلورو نيكوتينيك مع مركب ٣- ثلاثي فلورو ميتيل أنيلين، أو بتفاعل حمض ٢- أمينو نيكوتينيك مع ١-برومو-٣-ثلاثي فلورو ميتيل بنزن (معادلة 74).



Niflumic Acid



Niflumic Acid

معادلة 74: اصطناع النيفلوميك

- **الاستعمالات:**

يستعمل من أجل الاستطبابات نفسها التي تستخدم من أجلها الأدوية السابقة.

- **المرادفات:**

أكتول Actol، فلونير Flunir، نيفلونير Nifluril، وغيرها .

❖ مشتقات حمض بروبيونيك:

مجموعة المركبات كالايبوبروفين والنابروكسين والكيتوبروفين المضادة للالتهاب والمسكنة للألم والمخفضة للحمى يمكن أن تعرف على أنها من مشتقات كل من حمضي البروبيونيك والفينيل بروبيونيك.

آلية تأثيرها ليست معروفة بشكل نهائي، علماً أنه قد اقتُرح أن آلية تأثيرها مرتبطة بكبت اصطناع البروستاغلاندين.

• ايبوبروفين (Ibuprofen):

- التسمية:

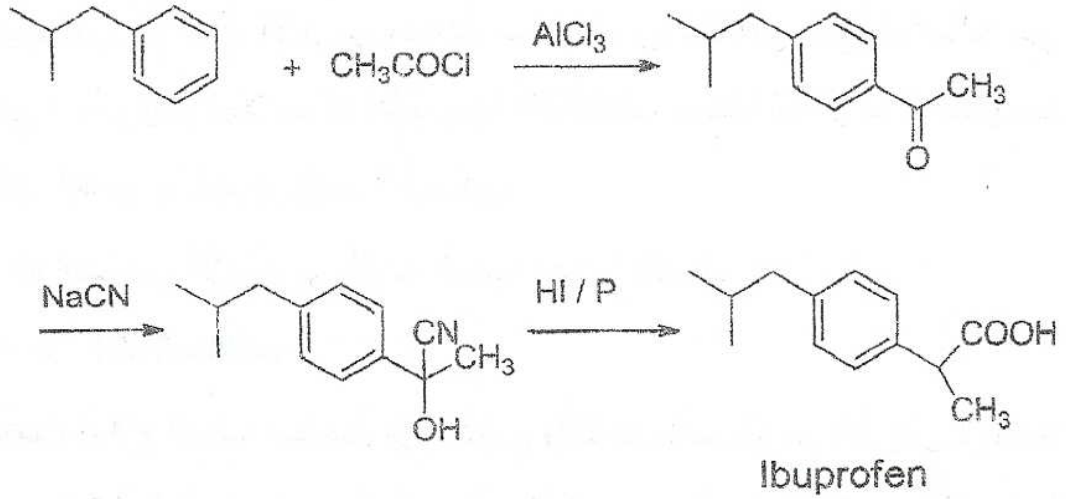
حمض ٢-(٤-ايزو بوتيل فينول) بروبيونيك.

- الاصطناع:

يمكن اصطناعه بطرق عديدة نذكر منها:

الطريقة الأولى:

وهي الطريقة الأبسط لاصطناع الايبوبروفين وذلك بأسترة ايزوبوتيل بنزن بواسطة كلور الأستيل فنحصل على ايزوبوتيل أسيتوفينون (معادلة 75).



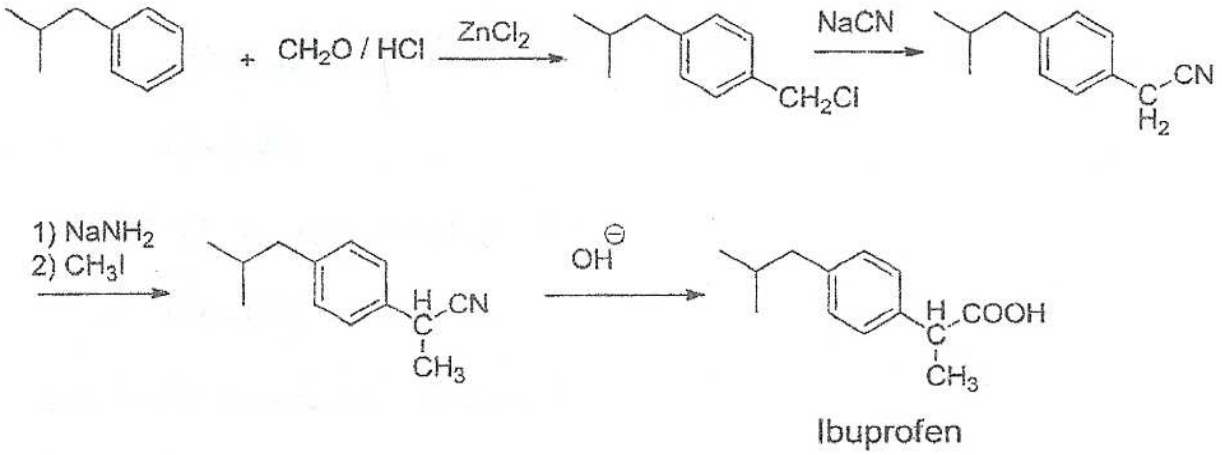
معادلة 75: اصطناع الايبوبروفين

يُفاعل الناتج السابق مع سيانيد الصوديوم معطيا أوكسي نترات، والذي يتفاعل بدوره مع حمض يود الهيدروجين بحضور الفوسفور متحولا إلى حمض ٢-(٤-ايزو بوتيل فينيل) بروبيونيك.

الطريقة الثانية:

تتضمن المتيلة الكلورية لمركب ايزوبوتيل بنزن لنحصل بذلك على مركب كلور 4-ايزوبوتيل بنزيل.

يخضع الناتج السابق لتفاعل مع سيانيد الصوديوم معطياً مركب ٤-ايزوبوتيل بنزيل سيانيد، الذي يؤلكل باستخدام يود المتيل بحضور أميدور الصوديوم كوسيط لنحصل بذلك على مركب ٢-(٤-ايزوبوتيل بنزيل) بروبيونترات (معادلة 76).



معادلة 76: اصطناع الايبوبروفين

تعطي الحلمهة القلوية للناتج السابق المركب المطلوب (ايبوبروفين).

- **التأثيرات:**

الايبوبروفين هو الدواء الأول من مشتقات حمض البروبيونيك التي سمح باستعمالها سريريا حيث يبدي الايبوبروفين فعلا مسكنا للألم ومضادا للالتهاب ومخففا للحمى قابلا للمقارنة بل ويفوق التأثير الخاص بالأسبرين والأسيت أمينوفين.

تحمله أفضل من الأسبرين و تأثيراته الجانبية نادرا ما تلاحظ.

- **الاستعمالات:**

يستعمل لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي والأشكال المختلفة من الأمراض الرثيانية المتعلقة وغير المتعلقة بالمفاصل، و لعلاج الألم الناتج عن الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المحيطي، هجمة النقرس والألم العصبي والألم العضلي والتهاب الفقار اللاصق والتهاب الجذر

والتهاب النسيج الرخو الرضحي والجهاز العضلي الهيكلي. يستعمل كدواء مساعد في العدوى والأمراض الالتهابية للأذن والأنف والحنجرة، والتهاب السن وعسر الطمث وألم الرأس والأسنان.

ليس من المستحسن استعماله عند المرضى الذين لديهم قرحات معدية.

- **المرادفات:**

بروفين Brufen، ايبوفين Ibufen ، مورتين Motrin ريبويوجين Rebugen وغيرها.

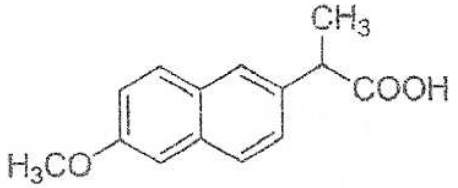
- **نابروكسين (Naproxene):**

- **التسمية:**

حمض ٢-(٦- ميتوكسي-٢-نافتيل) بروبيونيك.

- **الاصطناع:**

يمكن اصطناعه بطرق اصطناع الايبوبروفين المشروحة سابقا بالإضافة إلى طرق الاصطناع الخاصة بالفينوبروفين والكيتوبروفين انطلاقا من ٢-أسيتيل أو ٢-كلورو ميتيل -٦-ميتوكسي نافتالين التي ستشرح في الفقرات التالية.



Naproxene

- **التأثيرات:**

يبدي النابروكسين مثله مثل مشابهات هذه السلسلة فعلا مديدا مسكنا للألم ومخففا للحمى ومضادا للالتهاب. يقلل النابروكسين أو يزيل الأعراض المؤلمة مثل ألم المفاصل والتصلب وتورم المفاصل. يستعمل في نفس استطبابات الايبوبروفين.

- **المرادفات:**

نابروسين Naprosyn ، بروناكسين Pronaxen ، وأبوتكس Apotex.

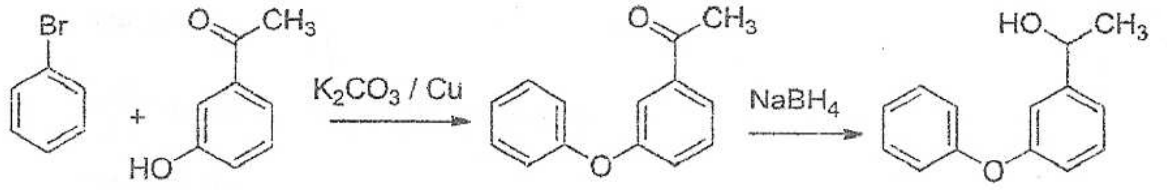
- **فينوبروفين (Fenoprofen):**

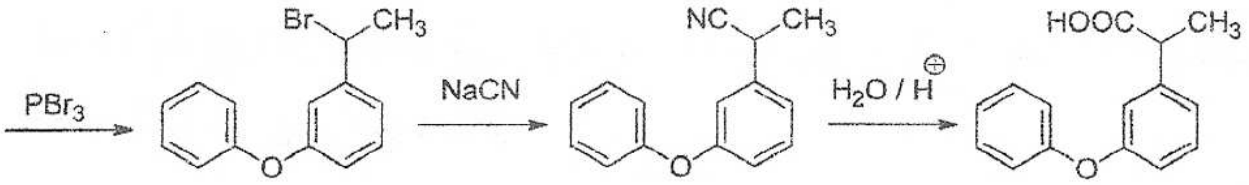
- **التسمية:**

حمض ٢-(٣-فينوكسي فينيل) بروبيونيك.

- **الاصطناع:**

يصطنع من ٣-هيدروكسي أسيتوفينون ، الذي يؤستر باستخدام برومو بنزن بحضور كربونات البوتاسيوم وبرادة النحاس فيتشكل ٣-فينوكسي أسيتوفينون (معادلة 77).





Fenoprofen

معادلة 77: اصطناع الفينوبروفين

يتم بعد ذلك إرجاع مجموعة الكاربونيل في المركب الناتج إلى مجموعة هيدروكسيل بواسطة هدريد الصوديوم لنحصل على الغول الذي يخضع لتفاعل برومة باستخدام ثلاثي بروم الفوسفور.

يعطي التفاعل بين المشتق البرومي الناتج وسيانيد الصوديوم، مركب ٢-(٣-فينوكسي فينيل) بروبيونتريل، الذي يتحلمه إلى الفينوبروفين المطلوب.

- **الاستعمالات:**

الفينوبروفين مشابه لمجموعة المركبات المشروحة في الأعلى كيميائيا ودوائيا.

يستعمل في علاج أعراض التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي، لكنه يبدي عددا من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة.

- المرادفات:

ديستا Dista.

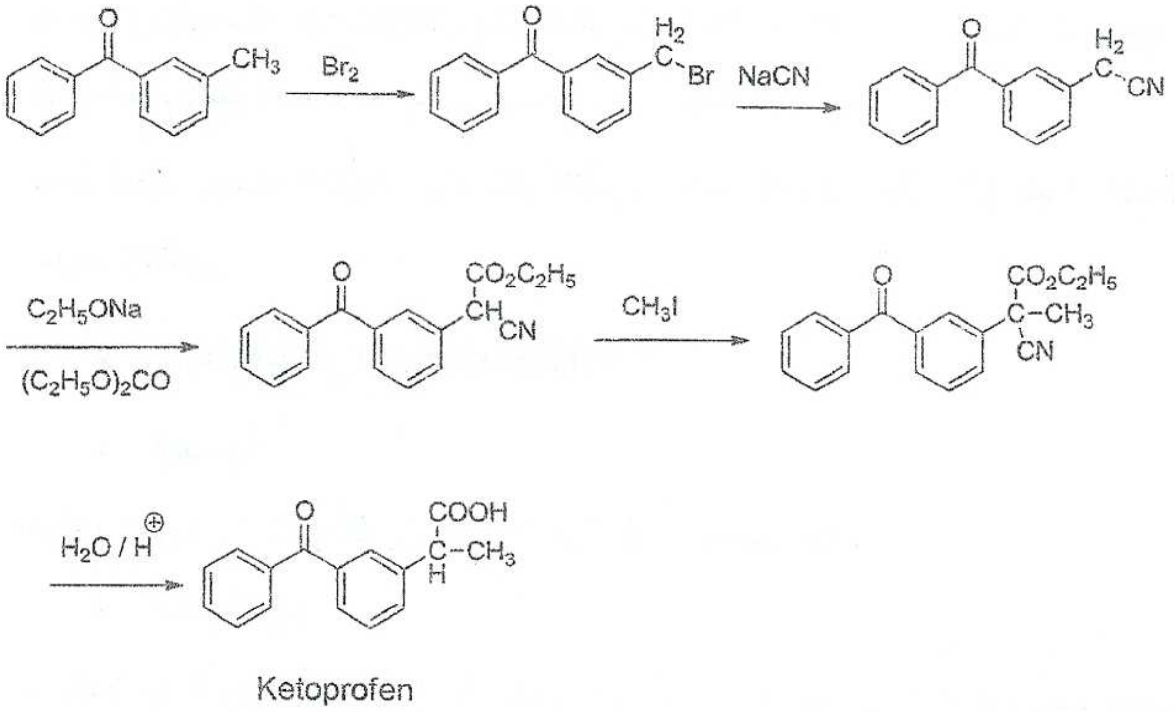
- **كيتوبروفين (Ketoprofen):**

- التسمية:

حمض ٢-(٣-بنزوئيل) بروبيونيك.

- الاصطناع:

يصطنع من ٣-ميتيل بنزوفينون، الذي يخضع لعملية برومة فيشكل ٣-بروموميتيل بنزوفينون. يتم، بعد ذلك، إرجاع المركب الناتج بسيانيد الصوديوم لنحصل على ٣-سيانوميتيل بنزوفينون، الذي يُفاعل مع ثنائي ايتيل استر حمض الكربون بحضور ايتوكسيد الصوديوم (معادلة 78).



Ketoprofen

معادلة 78: اصطناع الكيتوبروفين

الناتج هو مشتق استر سيان الخل الذي يؤلكل بـ يود المتيل والمركب الناتج يخضع لحلمهة حمضية ، مشكلا الكيتوبروفين.

- الاستعمالات:

يستعمل الكيتوبروفين لتهدئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والنقرس وألم الظهر والألم العصبي والالم العضلي، كما

يستعمل أيضا في الألم الرضحي الخفيف، وبشكل خاص في الإصابات الرياضية مثل التواء الكاحل أو تمزق الأربطة والتمزق العضلي.

يظهر الكيتوبروفين عددا من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة على وظيفة الكبد والكلية وأيضا على السبيل المعدي المعوي.

- **المرادفات:**

أليريومات Alrheumat، فاستوم Fastum، كيتالاجين Ketalgin ريبوبروفين Reuprofen وغيرها.

❖ مشتقات حمض الخل:

يوجد أدوية أخرى إلى جانب مشتقات حمض البروبيونيك هي مشتقات حمض الخل، بشكل خاص (ديكلوفيناك Diclofenac، فيكلوفيناك Feclofenac، أكلوفيناك Alclofenac وغيرها)، لها استخدام واسع كمضادات التهاب ومسكنات ألم ومخفضات حمى.

يعود الفعل المضاد للالتهاب والمسكن للألم والمخفف للحمى، غالباً، إلى كبت اصطناع البروستاغلاندين.

• ديكلوفيناك (Diclofenac):

- **التسمية:**

مركب ٢-[(٢، ٦-ثنائي كلورو فينيل)-أمينو]- فينيل حمض الخل.

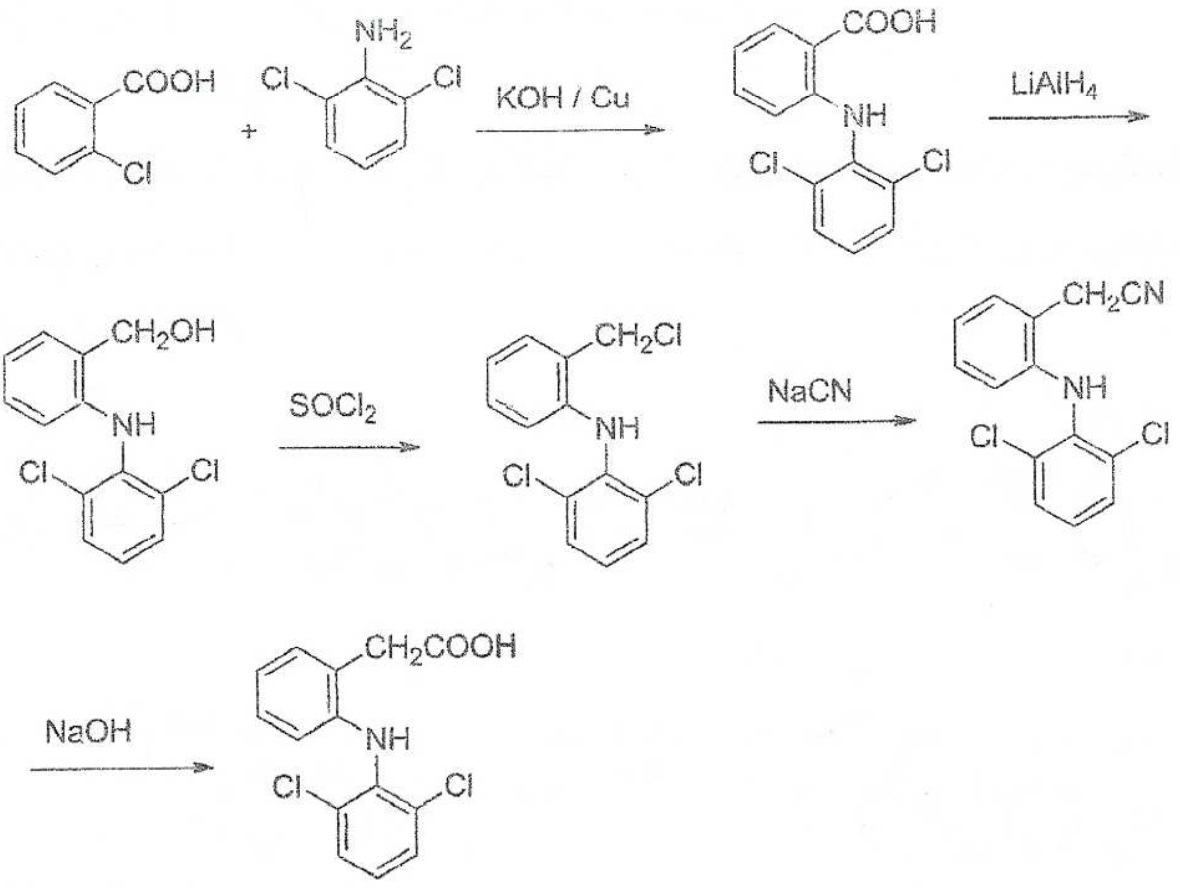
- **الاصطناع:**

يصطنع من ٢-كلور البنزن و ٢، ٦- ثنائي كلور أنيلين حيث يعطي تفاعل هذه المواد بحضور ماءات الصوديوم والنحاس مركب N-(٢، ٦- ثنائي كلورو فينيل) أنترانيليك.

تخضع المجموعة الكاربوكسيلية لتفاعل إرجاع باستخدام هيدروجين الليثيوم والألمنيوم فنحصل على مركب ٢-[(٢، ٦- ثنائي كلورو فينيل)-أمينو]-بنزيل الكحول.

يخضع الناتج السابق لعملية كلورة باستخدام كلور التيونيل معطياً مركب ٢-[(٢، ٦- ثنائي كلورو فينيل)-أمينو]-كلوريد البنزيل الذي يتفاعل مع سيانيد الصوديوم متحولاً إلى مركب ٢-(٢، ٦- ثنائي كلورو فينيل)-أمينو]-بنزيل سيانيد.

يتم حلمهة مجموعة النتريل في المركب السابق لنحصل على مركب الديكلوفيناك (معادلة 79).



Diclofenac

معادلة 79: اصطناع ديكلوفيناك

- **الاستعمالات:**

يمتلك الديكلوفيناك كل الخصائص الفريدة لمجموعة أدوية حمض البروبيونيك بل إنه يفوق الأسبرين والايبوبروفين والأنالجين في الفعل المضاد للالتهاب والمسكن للألم.

يستعمل في الروماتيزم الحاد والتهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والفصال وألم الظهر والألم العصبي والألم العضلي. نادرا ما يحدث آثارا جانبية.

- **المرادفات:**

فولتارين Voltaren.

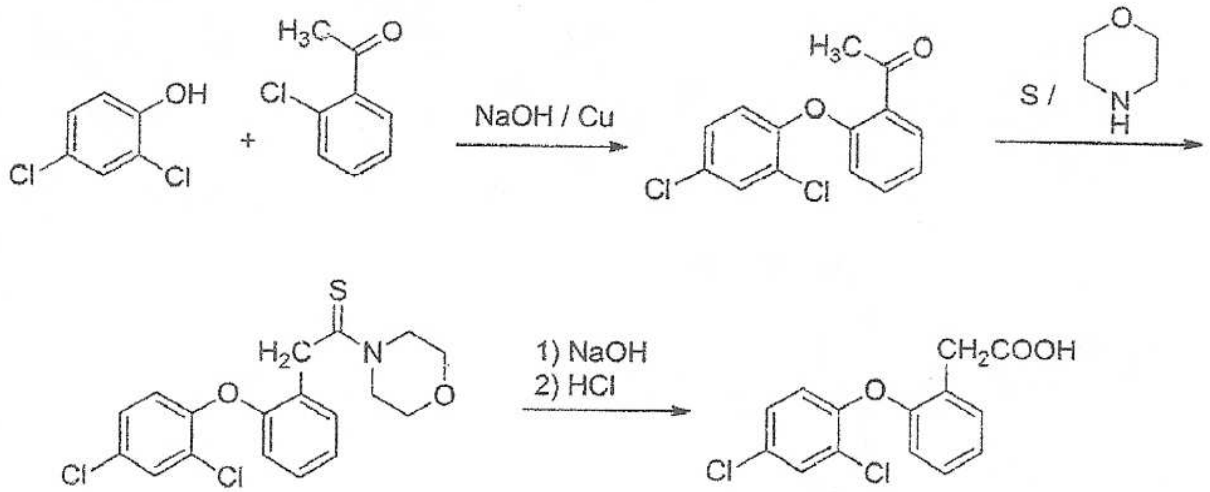
- **فينكلوفيناك (Fenclofenac):**

- **التسمية:**

مركب أورتو-[٢، ٤- ثنائي كلورو فينوكسي فينيل] حمض الخل.

- **الاصطناع:**

يصطنع من تفاعل ٢، ٤- ثنائي كلورو فينول مع ٢- كلورو أسيتوفينون بحضور هيدروكسيد الصوديوم ومسحوق النحاس لنحصل على مركب ٢-أسيتيل-٢، ٤- ثنائي كلورو ثنائي فينيل استر (معادلة 80).



Fenclofenac

معادلة 80: اصطناع فينكلوفيناك

يتفاعل الناتج السابق مع الكبريت والمورفولين حسب طريقة فيلجيروت Willgerodt معطيا تيو أميد، الذي يتحلمه بعدها إلى فينكلوفيناك المطلوب.

- **الاستعمال:**

يستعمل هذا الدواء لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الديكلوفيناك.

- **المرادفات:**

فلیناك Flenac .

❖ مشتقات حمض الاندوليل والاندين أسيتيك:

تعتبر أدوية هذه السلسلة الاندوميتاسين وتولميتين وسوليندك وغيرها مضادات التهاب غيرستيروئيدية فعالة جدا بالإضافة إلى فعلها السريع والقوي المسكن للألم.

تعتبر هذه الأدوية مثبطات قوية لاصطناع البروستاغلاندين الحيوي.

• اندوميتاسين (Indomethacin):

- التسمية:

مركب ١-(N-كلورو بنزوئيل)-٥- ميتوكسي-٢- ميتيل اندول-٣- حمض الخل.

- الاصطناع:

يمكن اصطناعه بطرق عديدة تبدأ جميعها بمركب ٤-ميتوكسي فينل هيدرازين .

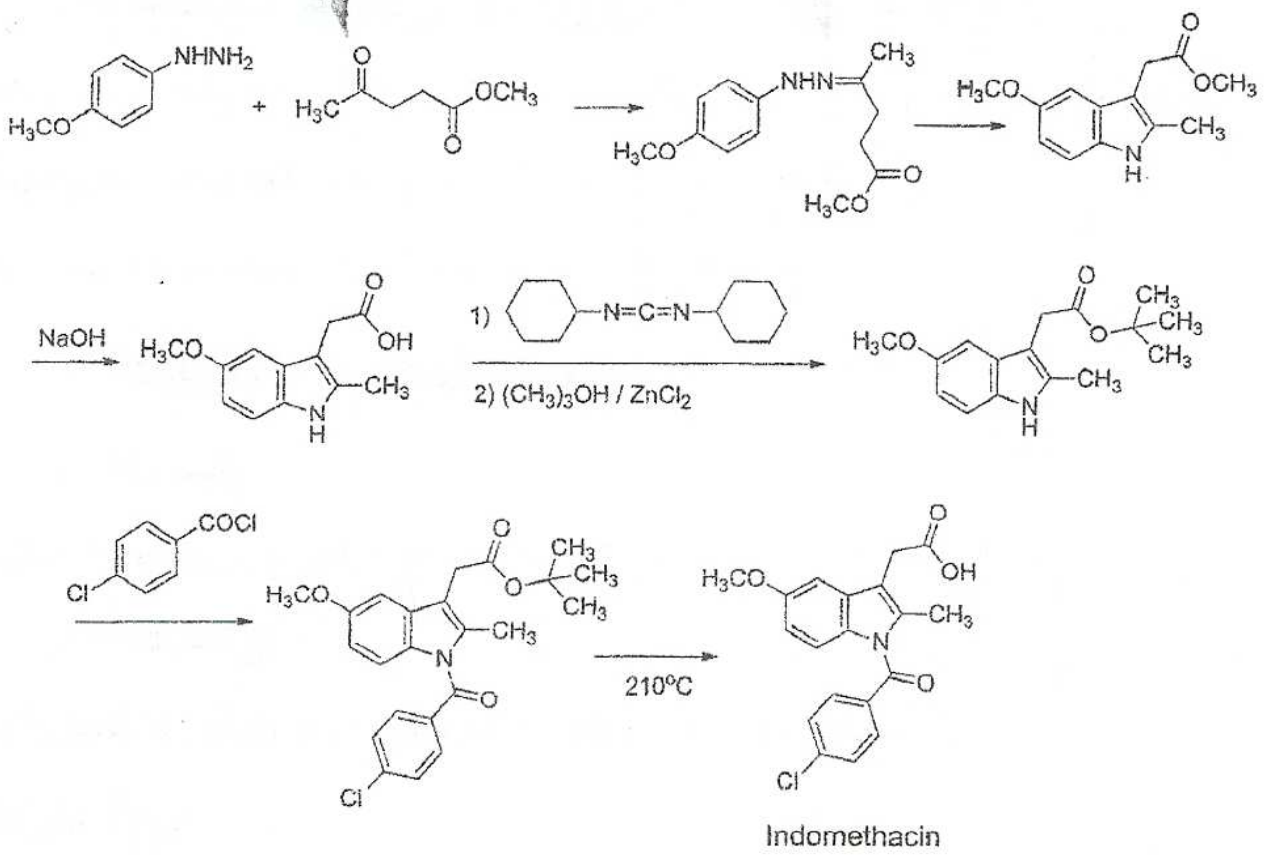
الطريقة الأولى:

يتم فيها تحضير نواة الاندول انطلاقاً من الفينيل هيدرازين باستخدام اصطناع فيشر باستعمال الاستر المتيلي لحمض ليفيولونيك كمركب كربونيلي وحمض كلور الماء كمحفز والإيتانول كمحل لتعطي الاستر المتيلي لمركب ٥-ميتوكسي-٢- ميتيل-٣- اندوليل حمض الخل.

يتحلمه المركب الناتج في وسط قلوي معطيامركب ٥- ميتوكسي-٢- ميتيل-٣- اندوليل حمض الخل، ومن هذا المركب يتشكل مركب جديد هو الاستر ثلاثي البوتيلي لمركب ٥- ميتوكسي-٢- ميتيل-٣- اندوليل حمض الخل باستعمال تيرت بوتانول وكلور الزنك بحضور ثنائي حلقي هيكسيل كاربوديميد.

يخضع المركب الناتج للأسلة على ذرة الأزوت الإندولية باستخدام كلور بارا كلور بنزوئيل في ثنائي ميتيل فورم ألدهيد وباستعمال هدريد الصوديوم كأساس.

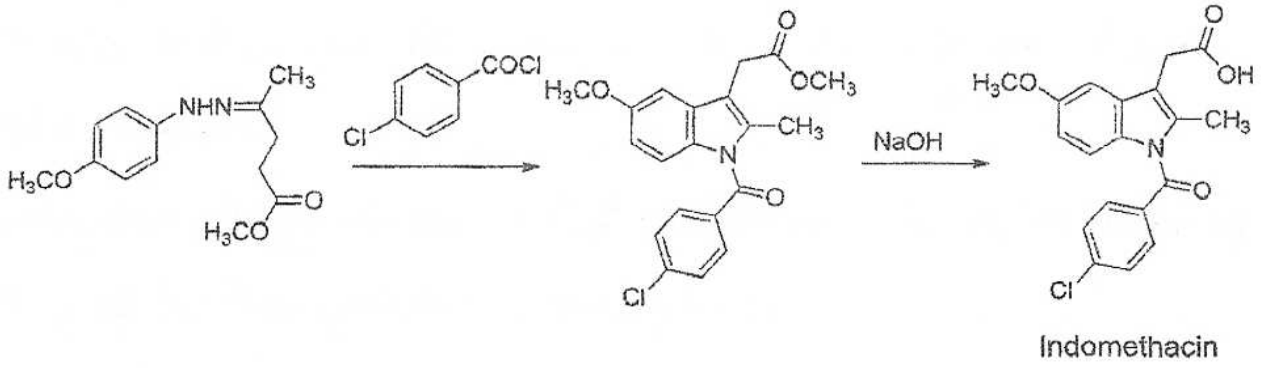
يخضع مركب ١-(بارا كلورو بنزوئيل)-٥- ميتوكسي-٢- ميتيل-٣- اندوليل حمض الخل الناتج لتفكك حراري فيعطي الحمض المطلوب (الاندوميتاسين) (معادلة 81).



معادلة 81: اصطناع الاندوميتاسين

الطريقة الثانية:

يخضع الفينيل هيدرازون، وفقا لهذه الطريقة، لتفاعلي حلقنة وأسيلة بحضور كلور حمض بارا-كلوروالبنزوئيك فينتج الاستر المتيلي لمركب ٥-ميتوكسي-٢- ميتيل-٢-(p-كلورو بنزوئيل)-٣- اندوليل حمض الخل (معادلة 82).

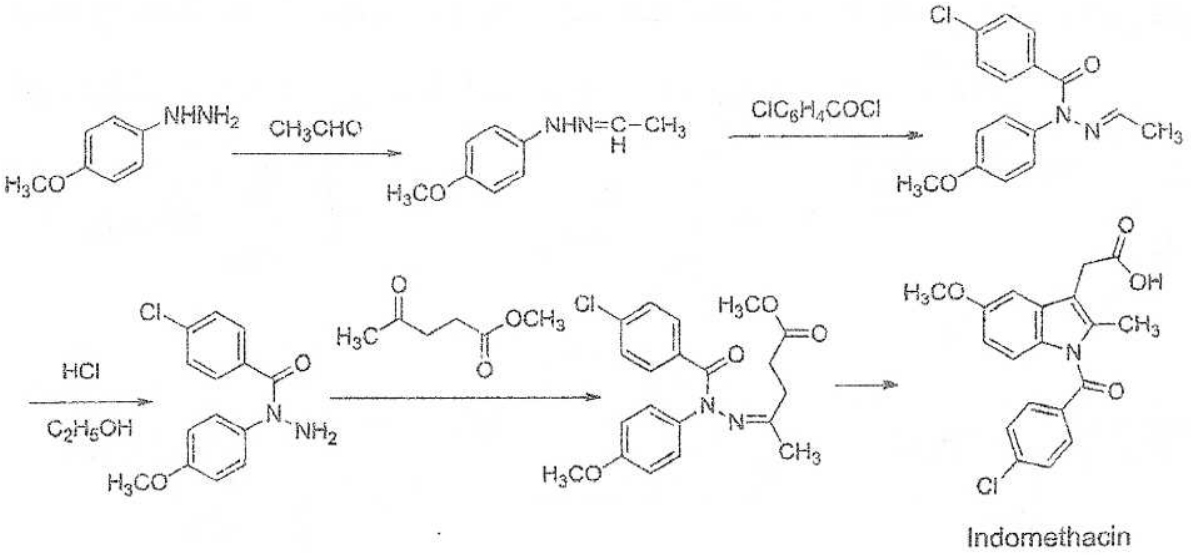


معادلة 82: اصطناع الاندوميتاسين

يتم بعدها حلمهة المركب الناتج حلمهة قلوية لنحصل بذلك على المركب الهدف وهو الاندوميتاسين.

الطريقة الثالثة:

اقترح اصطناع نفس المركب مباشرة من ٤- ميتوكسي فينيل n-كلورو بنزوئيل هيدرازين وحمض ليفيولونيك وذلك بحلقنة الهيدرازون بحضور كلور الهيدروجين (معادلة 83).



معادلة 83: اصطناع الاندوميتاسين

يتم، بغية تحقيق ذلك، تكاثف الأسيت الدهيد مع n-ميتوكسي فينيل هيدرازين ليعطي الهيدرازون، الذي يؤسترل باستخدام كلور p-كلورو بنزوئيل لنحصل على الهيدرازون الآخر.

تتم حلمهة المركب السابق في وسط حمضي بغية الحصول على الهيدرازين، الذي يتفاعل بدوره مع حمض ليفيولونيك معطياً الهيدرازون الذي يخضع للحلقنة حسب فيشر ليعطي الاندوميتاسين.

- **الاستعمالات:**

يستعمل الإندوميتاسين في التهاب المفاصل الرثوي وفي التهاب المفاصل المتعدد غير النوعي والتهاب المفاصل النقرسي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق (القسطي) وفي الفصال وألم الظهر والألم العضلي والألم العصبي وغيرها من الأمراض المصحوبة بالالتهابات.

- **المرادفات:**

ميتيندول Metindol ، انداسيد Indacide ، وروماسيد Rumacide.

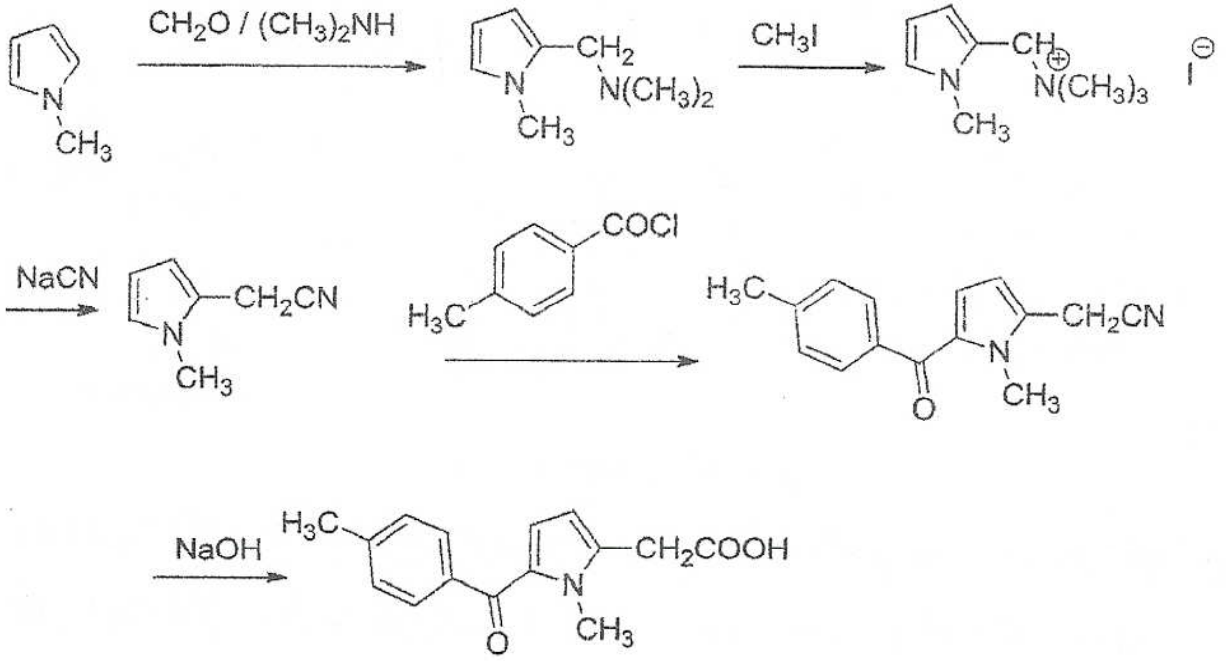
- **تولميتين (Tolmetin):**

- **التسمية:**

مركب ١- ميتيل-٥-n- توليل بيرول-٢- حمض الخل.

- **الاصطناع:**

يصطنع انطلاقاً من ١- ميتيل اندول حيث تتم متيلته أمينيا باستعمال الفورم ألدهيد وثنائي متيل أمين فيتشكل مركب ٢-ثنائي ميتيل أمينو ميتيل-١- ميتيل اندول (معادلة 84).



Tolmetin

معادلة 84: اصطناع التولميتين

يتم، بعد ذلك، متيلة هذا المركب باستخدام يود المتيل معطيا الملح الموافق. يعطي تفاعل الناتج السابق مع سيانيد الصوديوم مركب ١-ميتيل بيرول أسيت نتريل، الذي يؤستل في الموضع ألفا الحر من حلقة البيرول باستخدام مركب كلور ٤- ميتيل بنزوئيل بحضور كلور الألمنيوم كوسيط.

تتم، في مرحلة لاحقة، حلمهة المركب ١-ميتيل-٥-n-تولويل بيرول-٢- أسيتو نتريل حلمهة قلوية لنحصل على الحمض الموافق (تولميتين).

- **التأثيرات:**

يثبط مركب تولميتين، مثله مثل الأدوية المشروحة سابقا، اصطناع البروستاغلاندين ويبدي أثرا مسكنا سريعا ومضادا للالتهاب ومخففا للحمى.

- **الاستعمالات:**

يستعمل لتهدئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي.

- **المرادفات:**

توليكتين Tolectin ، تولمكس Tolmex وغيرها.

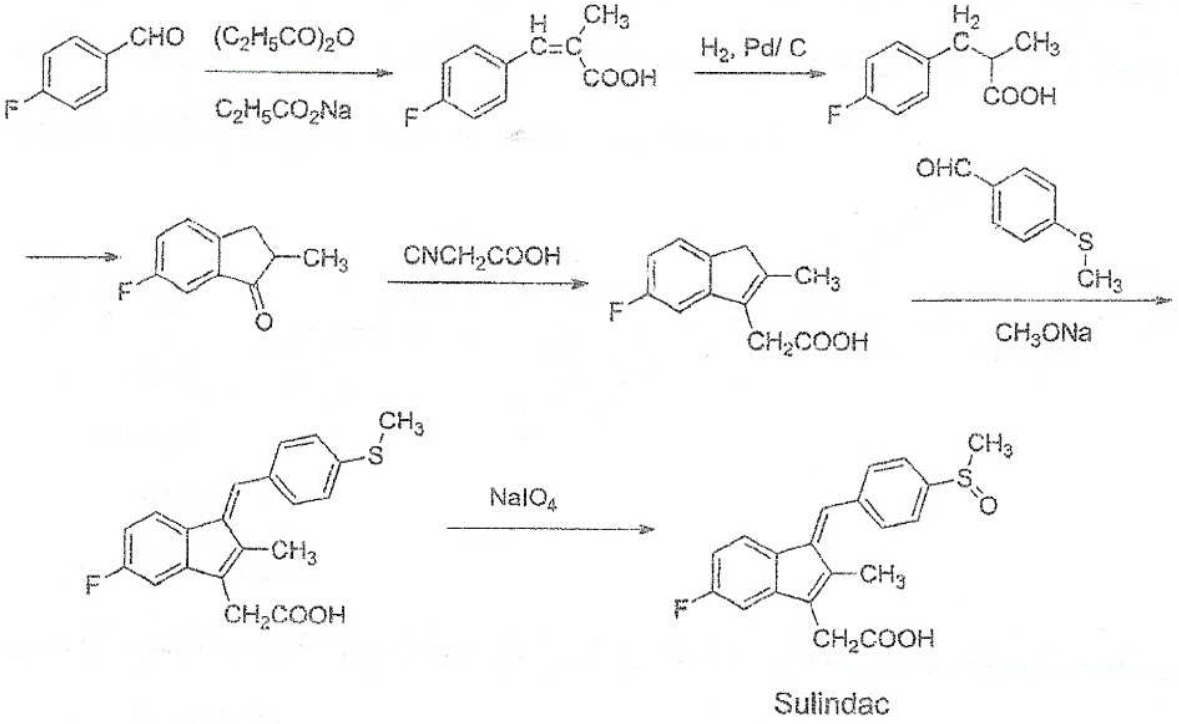
- **سولينداك (Sulindac):**

- **التسمية:**

مركب ٥- فلورو-٢- ميتيل-١-(n-(ميتيل سلفونيل) بنزيليدين) اندين-٣- حمض الخل.

- **الاصطناع:**

يتم اصطناع سولينداك بخطوات متعددة (معادلة 85).

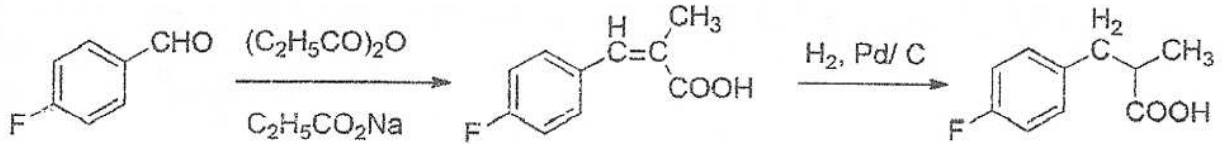


Sulindac

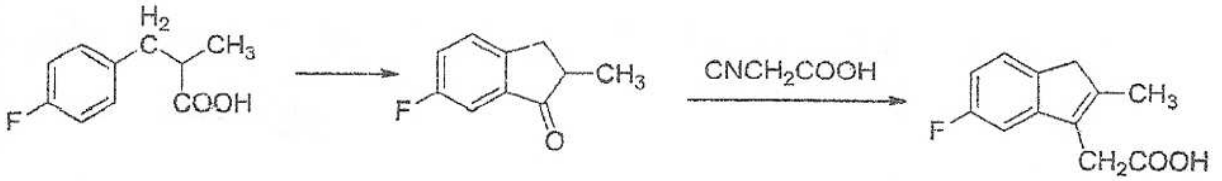
معادلة 85: اصطناع السولينداك

يبدأ الاصطناع انطلاقاً من n–فلورو بنز ألدهيد الذي يتكاثف مع بلا ماء حمض البروبيونيك بحضور وسيط من خلات الصوديوم ليعطيي حمض ٤– فلورو–ألفا ميتيل سيناميك.

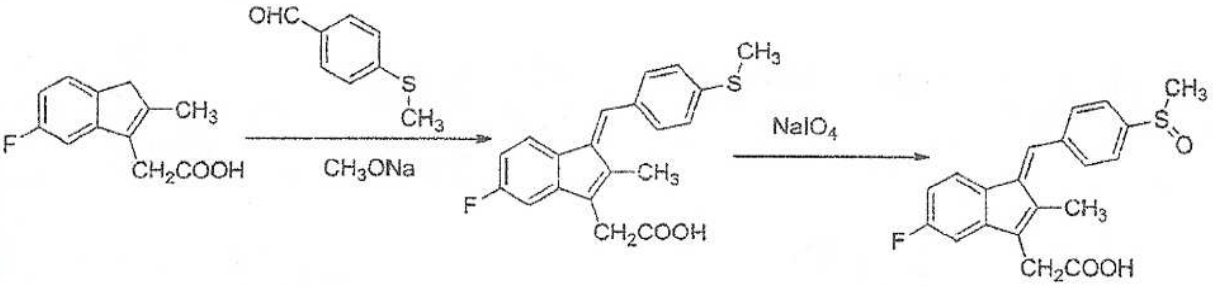
يعطي، في المرحلة التالية، إرجاع الرابطة المزدوجة باستخدام الهيدروجين بوجود البالاديوم على الفحم الفعال كمحفز، حمض ٤– فلورو –ألفا ميتيل ثنائي هيدرو سيناميك.



يخضع المركب الناتج لحلقنة بحضور حمض الفوسفور ويتحول إلى مركب ٥–فلورو–٢–ميتيل–٣– اندانون. يخضع الكيتون الناتج لتفاعل كنوفناجيل مع حمض سيان الخل وبعد نزع الكربوكسيل يعطي مركب ٥–فلورو–٢–ميتيليدين–٣–حمض الخل.



يعطي تكاثف هذا المركب مع n–ميركابتو بنز ألدهيد بحضور ميتوكسيد الصوديوم كوسيط، مركب ٥–فلورو–٢–ميتيل–١–(٤–ميتيل ثيو بنزيليدين)–٣– حمض اندين الخل، وبأكسدة ذرة الكبريت باستخدام بيرويدات الصوديوم نحصل على السوليندك.



Sulindac

- **الاستعمال:**

يستعمل سوليندك لتهدئة الألم الخفيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي.

- **المرادفات:**

هي سوبرول Suprol ، ايمبارال Imbaral وغيرها.

❖ الأوكسيكامات (Oxicames):

تعتبر الأوكسيكامات ممثلة لسلسلة أخرى من مضادات الإلتهاب والمسكنات ومخففات الحمى التي تمتلك، على الأرجح، آلية تأثير تعتمد على تثبيط اصطناع البروستاغلاندين.

تتميز هذه الأدوية بقدرتها على تهدئة الأعراض المؤلمة متوسطة الشدة.

● بيروكيسيكام (Piroxicam):

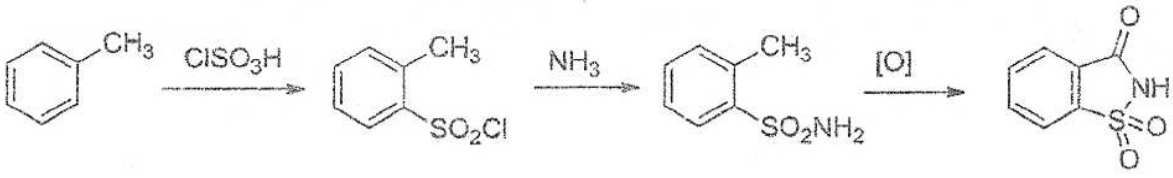
- **التسمية:**

مركب ١،١- ثنائي أكسيد-٤-هيدروكسي-٢- ميتيل-N-٢-بيراديل-2H-١، ٢- بنزوتيازين-٣- كاربوكساميد.

- **الاصطناع:**

يتم اصطناعه انطلاقاً من السكارين. يوجد، بشكل أساسي، آليتان مشروحتان لاصطناع السكارين:

يتم، وفق **الآلية الأولى**، الحصول على السكارين انطلاقاً من التولوين الذي يُسلفن بحمض كلور السلفونيك فيتشكل المصاوغان ٤- و ٢- تولوين سلفونيل كلورايد (معادلة 86).



معادلة 86: اصطناع السكارين

يتم فصل المركبات المتصاوغة بالتجميد حيث يفصل الجزء السائل الحاوي مركب ٢- تولوين سلفونيل كلورايد عن الجزء المتبلور الحاوي مركب ٤- تولوين سلفونيل كلورايد.

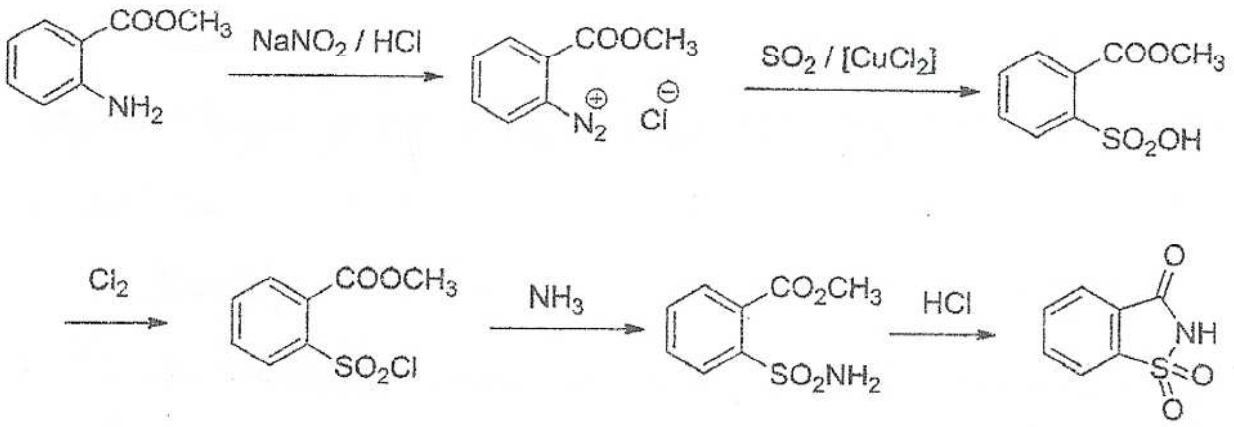
تتم مفاعلة الجزء السائل مع الأمونيا فنحصل على مركب ٢- تولوين سلفونيل أميد، الذي تتم أكسدته باستخدام برمنغنات الصوديوم أو أكسيد الكروم سداسي التكافؤ في حمض الكبريت بغية الحصول على سكارين -o- سلفو بنزوئيك أسيد ايميد.

يتم، وفق **الآلية الثانية**، اصطناع السكارين انطلاقاً من الاستر الميتيلي لحمض o-أمينو بنزوئيك (أنترانيليك أسيد)، الذي يخضع لتفاعل ديأزة باستعمال حمض النتروز معطياً ملح

ديازونيوم الذي يتفاعل بدوره مع ثنائي أكسيد الكبريت بحضور ثنائي كلور النحاس كوسيط مشكلا الاستر الميتيلي لحمض o-سلفو بنزوئيك.

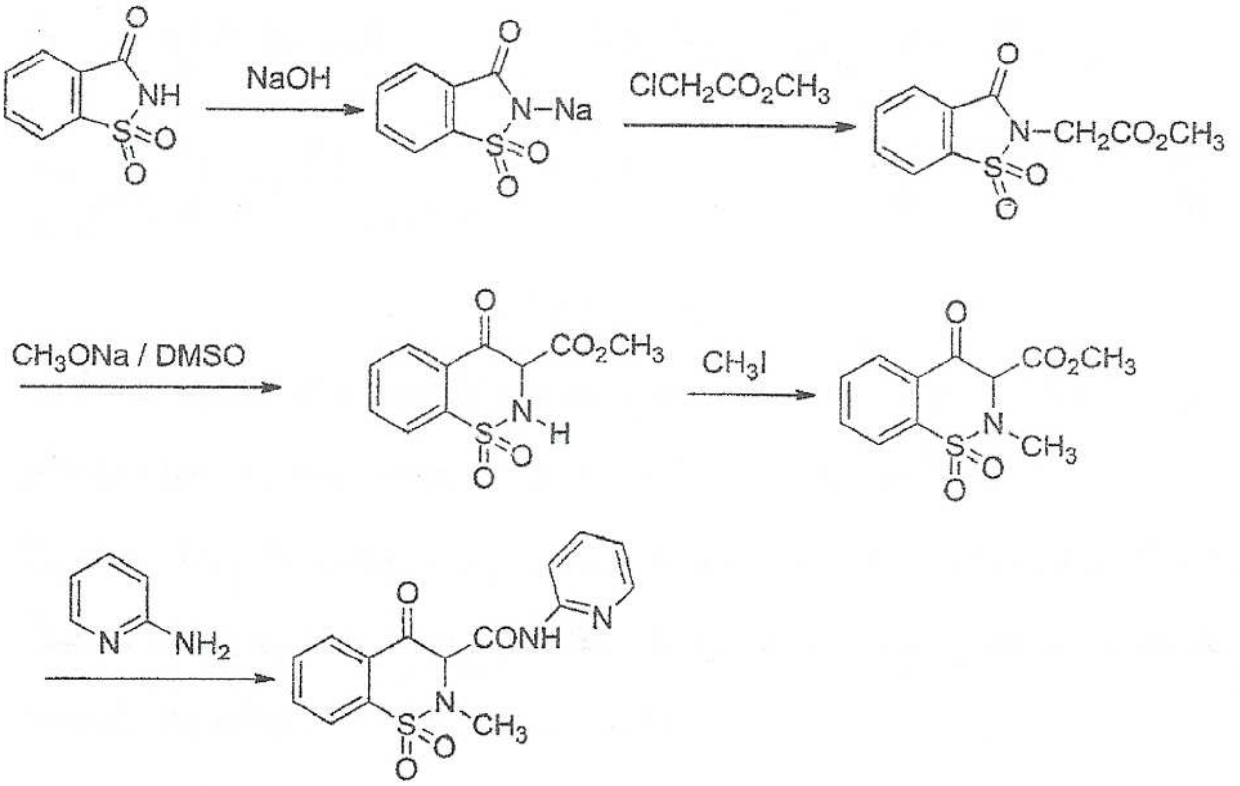
يعطي تفاعل الناتج السابق مع الكلور الاستر الميتيلي لحمض o- كلورو سلفونيل بنزوئيك الذي يتفاعل بعدها مع الأمونيوم معطياً الأستر الميتيلي لحمض o- سلفونيل أميدو بنزوئيك.

يخضع المركب الناتج لحلقنة بحضور كلور الهيدروجين معطيا السكارين (معادلة 87).



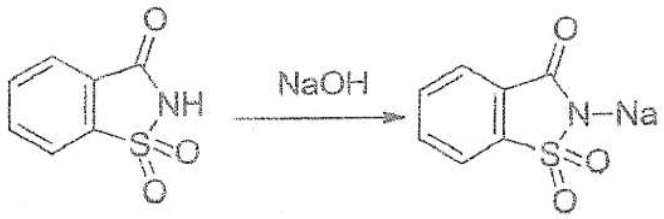
معادلة 87: اصطناع السكارين

يتم تحضير مركب بيروكسيكام انطلاقاً من السكارين وفق مراحل متعددة (معادلة 88).

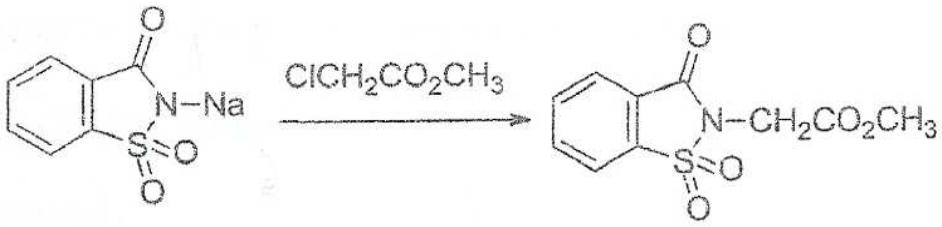


معادلة 88: اصطناع بيروكسيكام

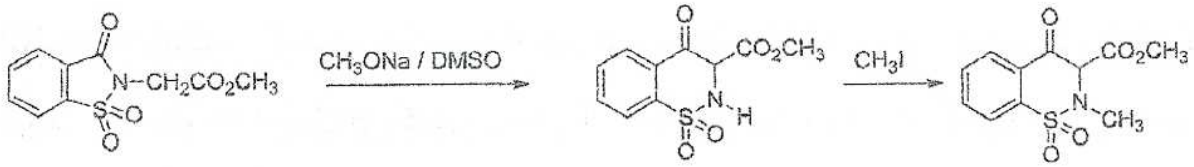
تؤدي معالجة السكارين، في المرحلة الأولى، باستخدام هيدروكسيد الصوديوم إلى استبدال هيدروجين ذرة الآزوت بالصوديوم معطية الملح الصودي.



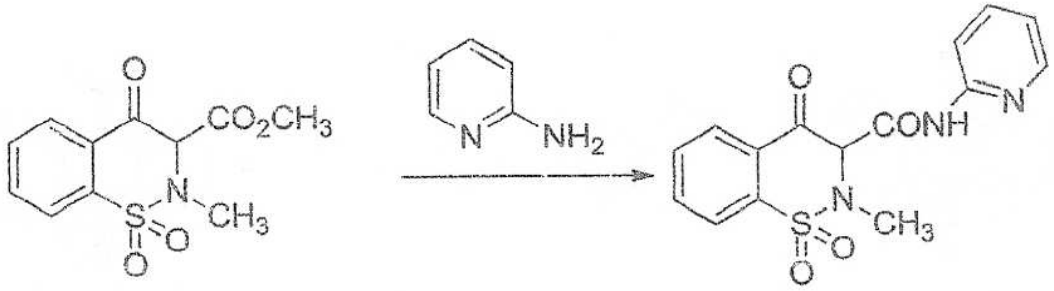
تتم معالجة الملح الصودي السابق مع الاستر الميتيلي لكلور حمض الخل.



يتم، في المرحلة التالية، تفاعل الناتج السابق مع ميتوكسيد الصوديوم في وسط من ثنائي ميتيل سلفوكسيد (حيث يخضع المركب لإعادة ترتيب) معطيا مركب ١،١- ثنائي أكسيد-٣-ميتوكسي كاربونيل-٣، ٤- ثنائي هيدرو -2-H-١، ٢- بنزوتيازين-٤- اون، الذي يخضع بدوره لمتيلة على ذرة الآزوت باستعمال يود المتيل.



يتفاعل الناتج السابق، في المرحلة الأخيرة، مع مركب ٢- أمينو بيريدين معطيا بيروكسيكام.



Piroxicam

يعتبر البيروكسيكام من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

- **الاستعمالات:**

يستعمل في الأمراض التنكسية والالتهابية للجهاز العضلي الهيكلي التي تترافق مع أعراض الألم، كما يستعمل في مرض القلب الرثوي والتهاب المفاصل المتعدد غير النوعي والتهاب المفاصل النقرسي والتهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار القسطي وألم الظهر والألم العصبي والألم العضلي وغيرها من الأمراض المرتبطة بالالتهاب.

- **المرادفات:**

فيلدين Feldene ، ديكسيكام Dexicam ، روكسينان Roxenan وغيرها.

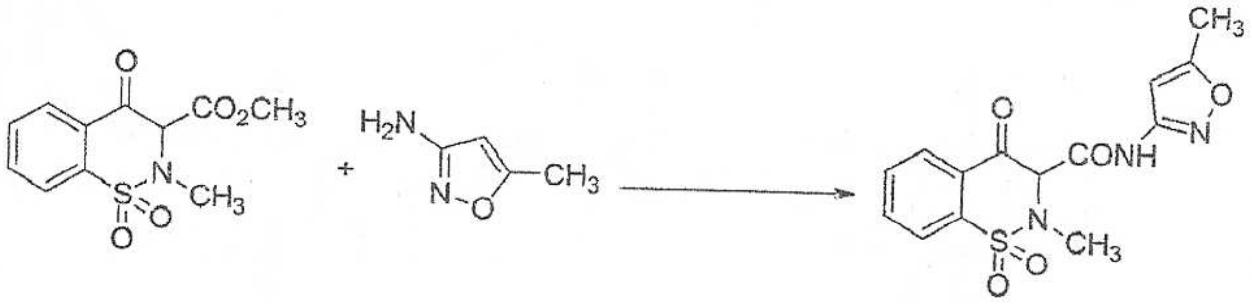
- **إيزوكسيكام (Isoxicam):**

- **التسمية:**

مركب ١،١- ثنائي أكسيد-٤-هيدروكسي-٢- ميتيل-N-(٥-ميتيل-٣-ايزوكسازوليل) -2H-١، ٢- بنزوتيازين-٣-كاربوكساميد.

- **الاصطناع:**

يصطنع بشكل مشابه لاصطناع البيروكسيكام وذلك بإجراء تفاعل الأميدة لمركب ١،١- ثنائي أكسيد-٣-ميتوكسي كاربونيل-٣، ٤- ثنائي هيدرو -2-H-١، ٢- بنزوتيازين-٤- اون مع مركب ٣-أمينو-٥-ميتيل ايزوكسازول، في المرحلة الأخيرة عوضا عن إجراء تفاعل الأميدة باستخدام مركب ٢-أمينو بيريدين في اصطناع بيروكسكام (معادلة 89).



Isoxicam

معادلة 89: اصطناع ايزوكسيكام

- **الاستعمالات:**

يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها البيروكسيكام.