الباب السابع

الادويــة النفسية

MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

التصنيف :

يطلــق ، أيضــا ، على هذه الزمــرة من الادويــة « المعــدلات النفسية » Modificateurs du psychisme ، وتشمل المركبات التي تؤثر على الفعالية الدماغية أي على الجملة العصبية المركزيــة Système Nerveux entral . وتقسم هــذه المركبات الى مركبــات منبهــة أو منشطة(Psychoanaleptique) Stimulants ؛ ومركبات مثبطة Dépresseurs (Psycholeptiques) • لقد صنف Delay مركبــات هذه الزمرة الى :

١ ــ المثبطات او المخمدات النفسية Psycholeptiques :

وهي المركبات التي تنقص مــن فعاليــة الجهاز العصبي المركزي (S.N.C.) وتشتمل على :

ــ المنومات Hypnotiques (كلورال ــ باربيتوريات ••)

ــ المهدئات Tranquilisants (ميبروبامات ••)

ــ مضادات الذهان Neuroleptiques (مشتقات الفينوتيازين) •

٢ ـ **المنشطات النفسية** Psychoanaleptiques .

وهي المركبات التي تزيد من فعالية الجهاز العصبي المركزي وتشتمل على :

ـ المقويات النفسية Psychotoniques (الامفيتامين ...) .

ـ مضادات الاكتئاب Anti-dépresseurs (مركبات I.M.A.O. ...) .

٣ ـ **المشوشات النفسية** Psychodysleptique :

وهي المركبات التي تخل في عمل الجهاز العصبي المركزي فتحرفه عن عمله الطبيعي وتشتمل على :

ـ مركبات مخدرة « مخبلة » Stupefiants (الافيون ـ القنب الهندي ..)

ـ مركبات تحدث الهلس « الهلوسة » Hallucination وهي التي تؤدي الى فقد المحاكمة العقلية ، الشعور الوهمي ، ازدواجية الشخصية ، (L.S.D. - بعض الفطور المهلوسة ...) .

المثبطات أو المخمدات النفسية

PSYCHOLEPTIQUES

ان التصنيف الفارمكوديناميي الذي ذكره Delay لمركبات هذه المجموعة من الادوية والذي وضعت فيه المهدئات الى جانب المنومات وبعض مضادات الذهان . يبرز بعض مظاهر القرابة الكيميائية بين هذه المركبات .

والحقيقة ، ان هذه التصنيفات الفارمكوديناميه ليست مطلقة ، فاذا كان من الممكن تمييز آلية تأثير كل فئة (مهدئات ، منومات ، مضادات الذهان) . فانه من الصعب تمييز استعمالات هذه الفئات اذا لم يتدخل عامل المقدار الدوائي . فالغارديناك (مشتق باربيتوري) له تأثير مهدىء بمقدار خفيف وتأثير منوم بمقدار وسطي وتأثير مضاد للصرع بمقدار أكبر .

وكذلك يمكن أن نحصل على التأثير المهدىء بشكل عام ، من أحد منشأين . الاول يأتي من تأثير المنومات اذا ما استعملت بمقدار خفيف وفي بعض الاحيان من تأثير مضادات الاختلاج أو مضادات الصرع

Anti-convulsivants-Anti-épileptiques

والثاني من تأثير مضادات الهيستامين ، فمثلا ان مركب الفينيرغان Phénergan يتمتع بخواص رئيسه مضادة للهيستامين ويتمتع أيضا بخواص ثانوية مهدئة ومسكنة .

أما التصنيف الذي سنتبعه في دراسة المثبطات النفسية فسيكون كما يلي :

١ ـ المنومات ، المهدئات ، مضادات الصرع

Hypnotiques , Tranquillisants. Antiépileptiques

وتشتمل على الزمر الكيميائية التالية :

- البروموارات Bromures
- املاح الليتيوم Sels de Lithiume
- الأغـوال Alcools
- الكلورال ومشتقاته Chloral et dérivés
- السلفونال ومشتقاته Sulfonal et dérivés
- الاوريتانـات Uréthannes
- البوليـدات Uréides
- الباربتوريات Barbituriques
- مشتقات الهيدانتوئين ومشابهاته البنيوية Hydanotoines
- مشتقات البيبيريدين دي اون Piperidindions
- مشتقات نواة الكينازولون Quinazoloniques
- مشتقات نواة الازيبين Azépines والبنزوديازيبين Benzodiazépines

ب ـ مضادات الذهـان Neuroleptiques

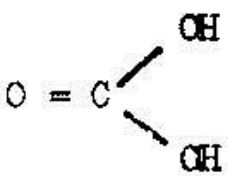
وتشمل على :

- مشتقات الفينوتيازين Phenothiazines :
  - ذات سلسلة جانبية الكيلية امينية Alkylamines .
  - ذات سلسلة جانبية بيبيرازينية Piperazines .
- مشتقات البوتيروفينون Buterophenones .

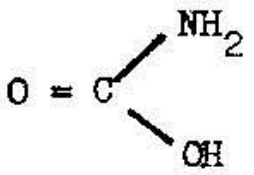
سنهتم في هـذا البحث بـدراسة بعض المجموعـات المذكورة آنفا حسب التسلسل التالى :

الاوريتانـات CRETHANNES

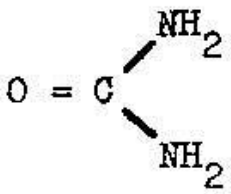
هي ايسترات لحمض الكاربامیك Ac. Carbamique وتدعى أيضا كاربامات الاغوال نسبة للاغوال المشتقة منها .



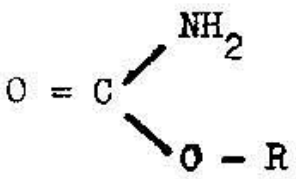
حمض الفحم



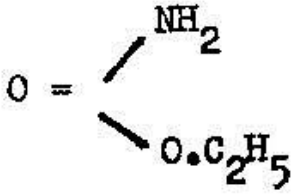
حمض الكاربامیك



بولـة



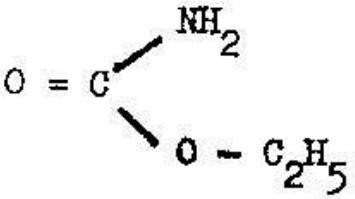
مشتق اوريتاني



« الاوريتان »

لا يوجد حمض الكاربامیك بحالة حرة انما بشكل كاربامات النشادر .

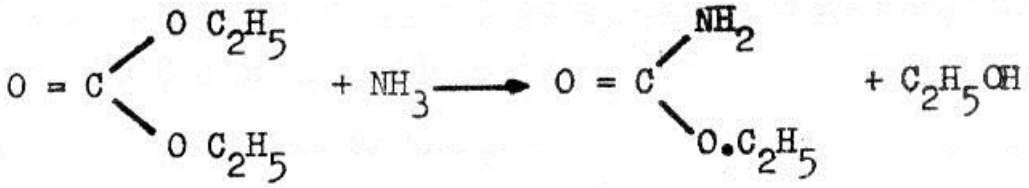
الاوريتـــان



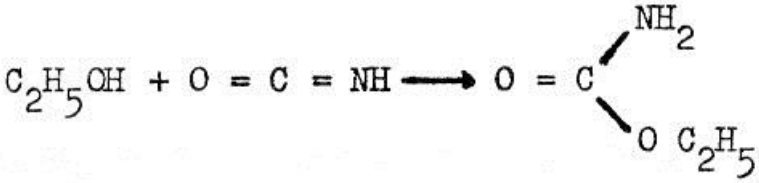
هو كاربامات الايتيل أو ايستر حمض الكاربامیك الايتيلي . وأطلق عليـه قديما عام (١٨٨٤) اسم الاوريتان ولم يزل هذا الاسم مستعملا حتى الآن تمييزا له عن الاوريتانات الأخرى .

الاستحصـــال :

يستحصل بتأثير النشادر على فحمات الايتيل :



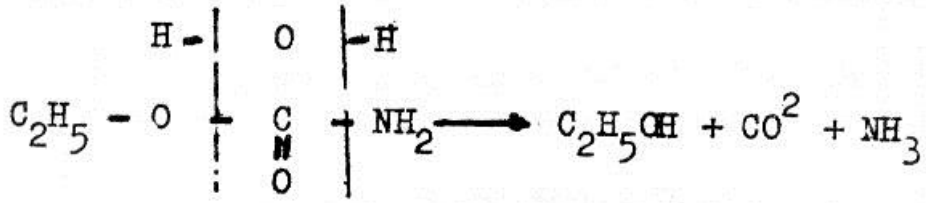
أو من تأثير الغول الايتيلي على حمض الايزوسيانيك :



الصفـــات :

مسحوق مبلور أبيض طعمه مر قليلا ، عديم الرائحة ، ينحل في الماء والغول، يتحلمه بتأثير الحموض أو القلويات معطيا الغول الايتيلي والنشادر وغاز الفحم .

ففي وسط قلوي ينتشر النشادر ، وفي وسط حمضي ينتشر غاز الفحم :



الاستعمـــال :

يتمتع الاوريتان بخواص منومـــة ، حيث كان يستعمل بمقدار (٣ ــ ٤) غ باليوم . أما الآن فقـــد ألغي استعماله كمنوم لانـــه يؤدي الى تغيير في الصيغة الدموية بشكل قد يكون خطرا (نقص في عدد الكريات البيض) وهو على مايبدو الوحيد من بين الاوريتانات الذي له هذه الخواص .

يستعمل أحيانا في الوقت الحاضر في معالجة بعض حالات ابيضاض الـــدم Leucémie تحت المراقبة الطبية .

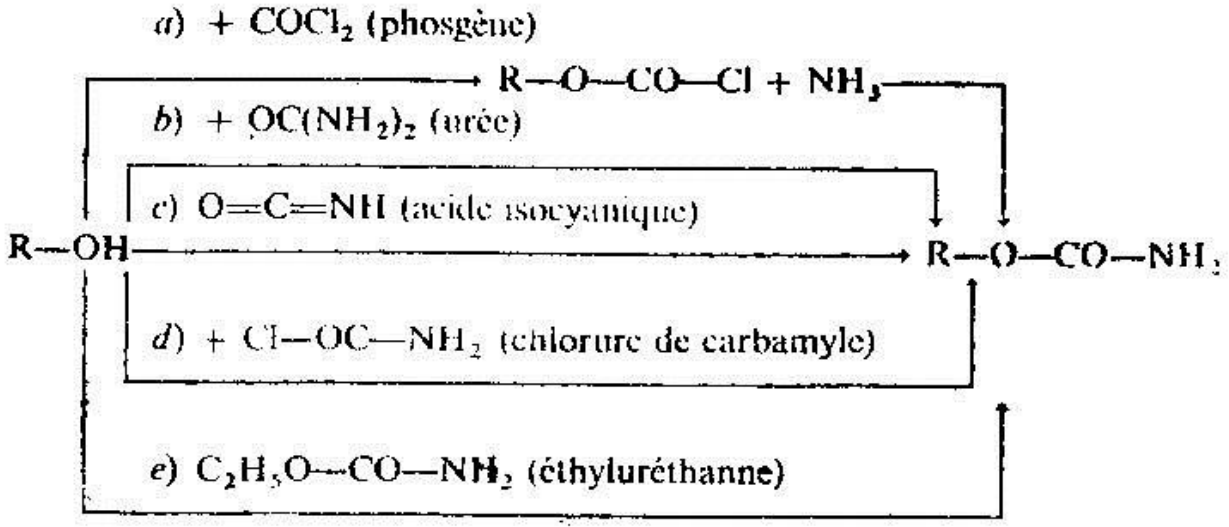
علاقة البنية ـ التاثير :

للحصول على مشتقات ذات فعالية منومة أقوى ، أجريت بعض التعديلات الكيميائية في بنية كاربامات الايتيل وذلك في مستوى سلسلة الغول المستخدم في استرة حمض الكارباميك • أما التعديلات فهي :

- زيادة تشعبات السلسلة الفحمية •
- ادخال روابط غير مشبعة أو ذرات هالوجينية في السلسلة الفحمية •
- استخدام أغوال ثانوية أو ثالثية •

طرق الاستحصال :

يستحصل على مشتقات الاوريتان ابتداء من الاغوال وذلك حسب طرق عديدة كما هو موضح فيما يلي :



الطريقة أ :

تعتمد هذه الطريقة على معالجة الغول مع الفوسجين في شروط مخبرية محددة بحيث يتم التفاعل مع احدى ذرتي الكلور ، يجرى التفاعل مثلا في وسط مذيب التولوين وبدرجة حرارة منخفضة (ـ٥)° • يتشكل في هذه المرحلة مشتق كلور ايستري الذي يعالج مع النشادر وبوجود احد المركبات القلوية مثل ثلاثي ايتيل أمين من اجل تثبيت حمض كلور الماء المتشكل في اثناء التفاعل •

الطريقتان ب ، ج :

تعتمد هـاتان الطريقتان على معالجـة الغول مع البولـة أو مـع حمض الايزوسيانيك حسب طريقة Wohler في اصطناع البولة •

الطريقـة د :

تستخدم هذه الطريقـة عند تحضير الاوريتانات ذات البنية المعقدة • حيث تعتمد على معالجة الغول مع كلورورالكارباميل الذي يحضر بدوره ابتداء مـن تفاعل الفوسجين مع كلورور الامونيوم •

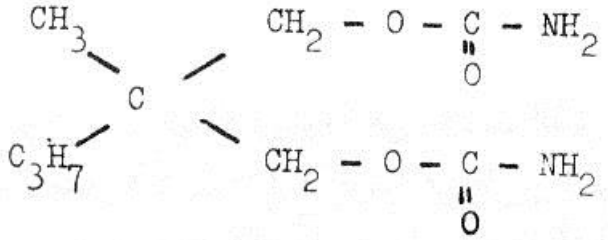
الطريقـة هـ :

تستخدم في هذه الطريقة عملية نقل جـذر الايستر Transestérification أي ازاحة جـذر الايتيل من بنية كاربامـات الايتيل (ايتيل اوريتان) بواسطـة التسخين مع غول ذي جذر الكيلي يكون عدد فحومـه اكبر من عـدد الفحوم الموجودة في بنية غول الايتيل اوريتان•تتم هذه العملية بوجود ايتيلات الصوديوم أو تتم **بالانصهار البسيط** •

المركبـات الرئيسة

ميبروبامـات Méprobamate

(Equanil) (Procalmadiol)

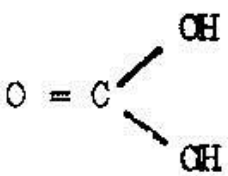


التركيب :

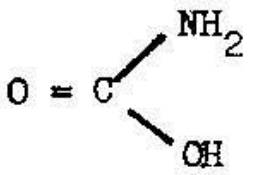
مضاعف كاربامات (ميتيل ــ ٢ بروبيل ــ ٢ بروبان دي اول ــ ١ ، ٣) •

الاوريتانـات CRETHANNES

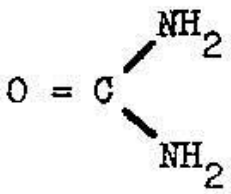
هي ايسترات لحمض الكاربامیك Ac. Carbamique وتدعى أيضا كاربامات الاغوال نسبة للاغوال المشتقة منها .



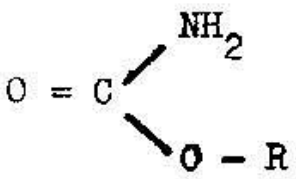
حمض الفحم



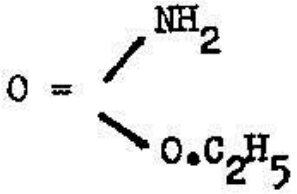
حمض الكاربامیك



بولـة



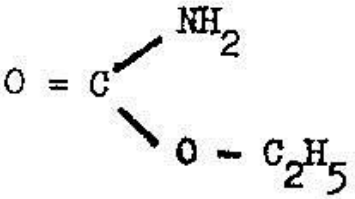
مشتق اوريتاني



« الاوريتان »

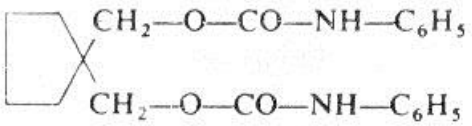
لا يوجد حمض الكاربامیك بحالة حرة انما بشكل كاربامات النشادر .

الاوريتـــان



هو كاربامات الايتيل أو ايستر حمض الكاربامیك الايتيلي . وأطلق عليـه قديما عام (١٨٨٤) اسم الاوريتان ولم يزل هذا الاسم مستعملا حتى الآن تمييزا له عن الاوريتانات الأخرى .

سيكلاربامـات Cyclarbamate



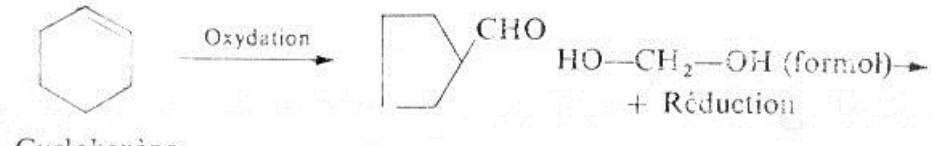
Cyclarbamate-Calmalone

التركيب :

مضاعف فينيل كاربامات السيكلوبنتيليدين دي ميتيل دي اول •

الاستحصـال :

يستحصل على هذا المركب ابتداء من السيكلوهكزين Cyclohexène الـذي يتحول بالاكسدة الى نواة خماسية متبادلة مع مجموعة الدهيد هو الدهيد السيكلو بنتان • ثم تتم عملية تكاثف هذا الالدهيد مع الفورمول ، ثم يرجع المركب الناتج فيتشكل المركب الغليكولي • يعالج الغليكول الناتج مع الفوسجين ثم مع الانيلين حسب الطريقة العامة في استحصال الاوريتانات :



Cyclohexène

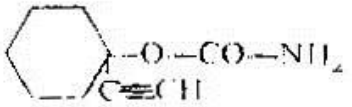
Cyclarbamate-Calmalone

الاستعمـال :

يستعمل السيكلاربامات مسكنا ومهـدئا في العديـد من حالات التشنج الحشوية وفي الآلام القطنية والمفصلية بشكل عام •

يعطى بمقدار (٠٫٢٥ ــ ١٫٥) غ في اليوم عن طريق الفم •

ايتينامـات Ethinamate



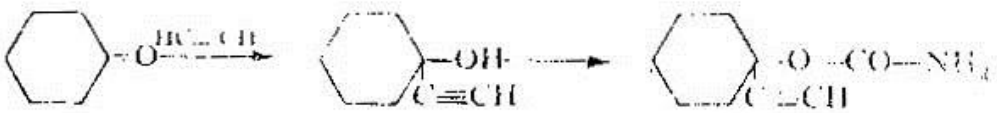
Ethinamate

التركيب :

كاربامات الايتينيل ـ ١ سيكلو هكزانول •

الاستحصـال :

يستحصل على الايتينامات بمعالجة السيكلو هكزانون مع الاستيلين (تدعى هذه العملية بـ Ethynylation أي ادخال جذر ايتينيل C ≡ CH -) ثم معالجة الغول الناتج كما مر بالطرق العامة :



Cyclohexanone

Ethinamate

الصفـات :

بلـورات بيضاء قليلـة الانحـلال في المـاء . تنحل في الغـول والايتر والكلوروفورم • والمحلول المائي المشبع ذو تفاعل خفيف الحموضة •

يكشف عن الرابطة الثلاثية بواسطة تثبيتها للبروم ويظهر ذلـك بازالـة لون مـاء البروم •

يعطي محلولها الغولي راسبا أبيض مع محلول نترات الفضـة ينحل باضافة القلويـات •

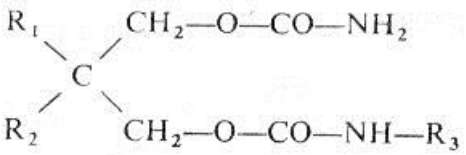
الاستعمـال :

تستعمل مهدئة ومنومة بمقدار (٥ر٠ ـ ١ غ) يوميا عن طريق الفم •

علاقـة البنية ـ التأثير :

تستعمل حاليا في المداواة بعض المركبات التي تحتوي على اكثر من مجموعة اوريتانية ، بحيث يمكن عدها مشتقة من بنية الميبروبامات • إن هـذه المركبـات متجانسة من حيث البنية الكيميائية والتأثير الدوائي ولا تختلف عـن بعضها إلا بطبيعة الجذور المتبادلة سواء في مستوى بنية الغول الذي يدخل في التركيب أم في مستوى ازوت حمض الكاربامیك •

يبين الجدول التالي بعضا من هذه المركبات :

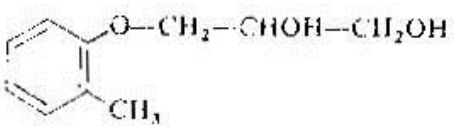


R_1	R_2	R_3	
CH_3	C_3H_7	H	Méprobamate-Procalmadiol Equanil
CH_3	C_3H_7	$CH(CH_3)_2$	Carisoprodol-Soma... Flexartal
CH_3	C_3H_7	C_4H_9	Tybamate-Solacen
CH_3	CH_3	H	Dimébamate
C_2H_5	C_4H_9	H	Ebubamate
C_2H_5	C_2H_5	H	Métuchen
CH_3	C_4H_9	H	Mébubamate

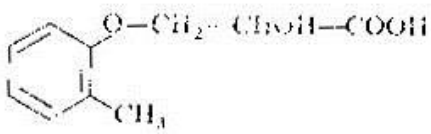
يجب ان نذكر هنا أنه بعد اكتشاف بنية المركب ميفينيزين Méphenesine ، الذي يتمتع بتأثير مرخي لتشنج العضلات وذي البنية التي تحتوي عـلى عـدة مجموعات غولية مرتبطة في حلقة عطرية ، توجهت البحوث نحو المشتقات متعـددة الوظيفة الغولية • وقد وجد أن بعض هذه المشتقات تملك فعالية الميفينيزين مثل المركب Prendérol : دي ايتيل ـ ٢ ، ٢ بروبان دي اول ـ ١ ، ٣ • وعند ادخال بعض هذه المجموعات الغولية في بنية اوريتان فان الفعالية تظهر بصورة اكبر وهذا ما نجده في بنية مشتقات الميبروبامات المبينة في الجدول السابق •

وفي نفس الوقت تقريبا كانت بعض الدراسات تدور حول امكانية اطالة مدة تأثير الميفينيزين عن طريق منع أو تخفيف تحطم أو تدرك بنيته في العضوية الحية الى حمض كريزوكسي لاكتيك acide crésoxylactique •وقد تم ذلك عن طريق

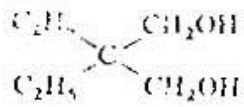
تحويل احدى المجموعات الغولية الى مجموعة كاربامات • وهكذا فقد تم التوصل الى مشتقات اوريتانية قريبة من بنية الميبروبامات وان هذه المشتقات تتمتع بتأثيرات دوائية مهدئة ومضادة للاختلاجات ومرخية للعضلات :



Myanésine
Méphénésine



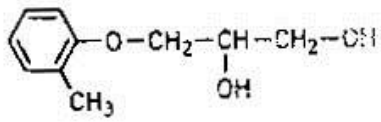
Acide crésoxyacétique



Prendérol

ميفينيزيـن Mephenesin

(Decontractil) (Algipan Baume) (Mayanesin)

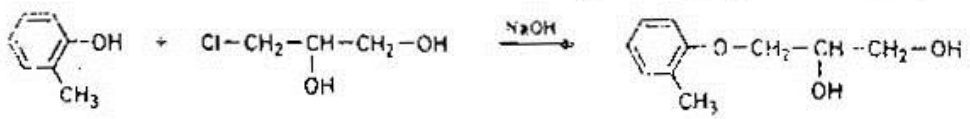


التركيب :

(ميتيل ــ ٢ فينوكسي) ــ ٣ بروبان دي اول ــ ١ ، ٢

الاستحصـال :

يتم تحضير الميفينيزين ابتداء من معالجة الاورتوكريزول مع المشتق الكلوري الغولي : كلورو ــ ٣ بروبان دي اول ــ ١ ، ٢ بوجود الصود :



o-Kresol
(2-Methyl-phenol)

3-Chlor-propan-1,2-diol
(Glycerinmonochlorhydrin)

Mephenesin

الصفـات :

بلورات بيضاء اللون ، عديمة الرائحة ، ذات طعم مر خفيف • تنحل قليلا في الماء ، تنحل في الغول والكلوروفورم والبروبيلين غليكول • تنصهر بدرجة حرارة (٧٠ ــ ٧٣)° •

الاستعمـال :

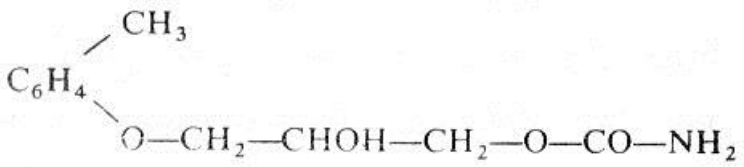
يؤثر الميفينيزيـن مرخيا مـركزيا للعضلات ، فهو يرخي العضلات المتشنجة ويثبط الانعكاسات السطحية •

يستعمل في حـالات التشنج العضلي وفي بعض حـالات مرض باركنسون ويعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ٥ر١) غ في اليوم عن طريق الفم بعـد وجبات الطعام ، ويعطى ايضا عن طريق الحقن أو بشكل مرهم ، وتعد مدة تأثيره قصيرة •

وقد كان يستعمل الميفينيزين سابقا في معالجة حالات القلق والتوتر النفسي• يسبب استعماله بعض الاعراض الثانوية اذا اعطي عن طريق الفم ، مثل فقد الشهية، الغثيان ، والقيء وبعض التفاعلات الجلدية التحسسية •

ميفينيزيـن كاربامات Mephenesine Carbamate

(Tolserame)



التركيب :

كاربامات ــ ١ (ميتيل ــ ٢ فينوكسي) ــ ٣ بروبان دي اول ــ ١ ، ٢ •

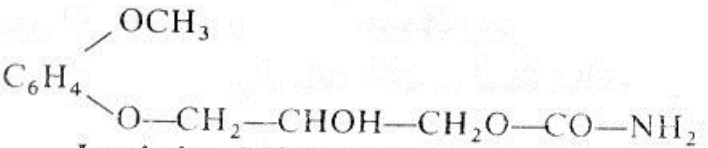
الاستعمـال :

يستعمل الميفينيزين كاربامات في مواضع استعمال الميفينيزين • حيث يستمر تأثيره مدة اطول •

يستعمل مرخيا لتشنج العضلات ويعطى بمقدار (١ ــ ٣) غ في اليوم •

ميتوكاربامول Methocarbamol

(Delaxin) (Robaxin) (Lumirelax)



Lumirelax Méthocarbamol

يستعمل الميتوكاربامول مرخيا للعضلات ومسكنا للالم ومهدئا ويعطى بمقدار (١ ــ ٢) غ في اليوم عن طريق الفم •

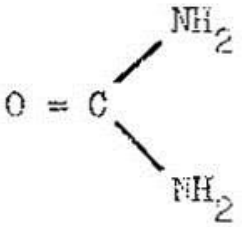
البوليـــدات URÉIDES

هي مركبات اميدية Amides مشتقة من البولة Urée لهـذا يطلق عليها اسم بوليـد Uréides • ويمكن تقسيمها الى قسمين :

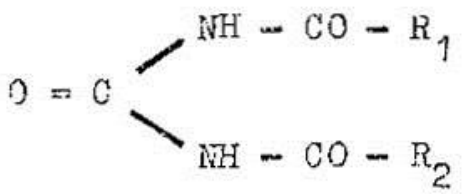
أ ــ بوليدات ذات سلسلة مفتوحـة U. Acycliques مثل مـونو اسيتيل البولة ، ودي اسيتيل البولة •

ب ــ بوليدات ذات سلسلة مغلقة U. Cyclique .

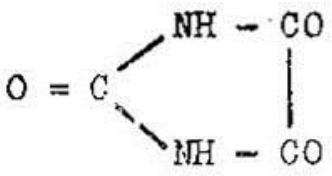
تنتج هـذه المركبات من اتحـاد البولـة مـع الحموض ثنائيـة الوظيفة الكاربوكسيلية ، فمـع حمض الحمـاض Ac. Oxalique نحصل عـلى مـركب Oxalyl urée أو مع حمض الغليكوليك Ac. Glycolique نحصل على الهيدانتوئين Hydantoine أو حمض المـالونيك Ac. Malonique نحصل عـلى الباربيتوريك Ac. Barbiturique .



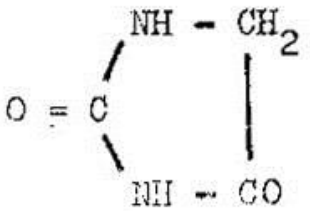
بولـة



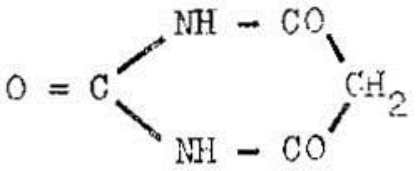
بوليد ذو سلسلة مفتوحة



اوكزاليل اوره



هيدانتوئين



حمض باربيتوريك

بوليدات ذات سلسلة مغلقة

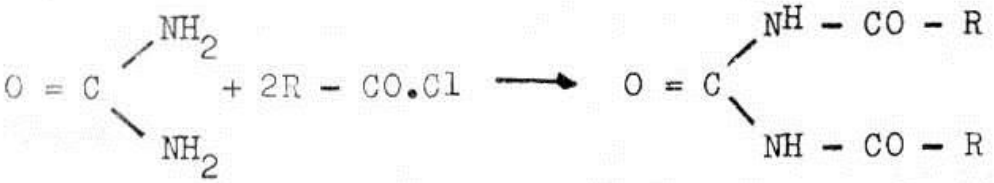
البوليدات ذات السلسلة المفتوحة :

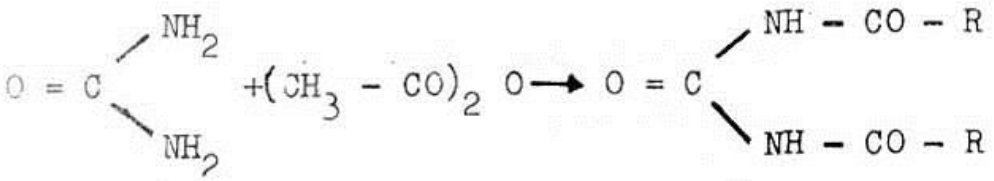
ان وجود مجموعة البولة في بنية هذه السلسلة من المركبات يقوي الخواص

المنومة والمهدئة • وكذلـك فان وجود الهالوجينات والروابـط المضاعفة وكثرة التشعبات في السلسلة الجانبية يقوي هذه الخواص بنسبة كبيرة •

الاستحصـال :

تستحصل البوليدات ذات السلسلة المفتوحة بمعالجة كلورورات الحموض أو بلا ماءاتها مع البولة :

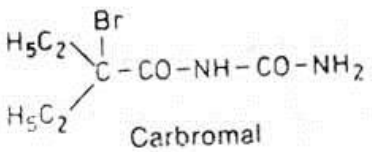




سنقتصر هنا على ذكر بعض المركبات التي لا تزال مستعملة في المداواة :

كاربرومـال Carbromal

(Adaline)



Carbromal

التركيب :

N — (برومو — ٢ ايتيل — ٢ بوتيريل) البولة •

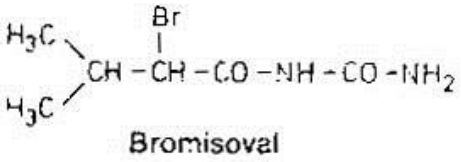
الاستعمال :

يستعمل منوما في معالجة الأرق ، ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ١) غ قبل النوم للبالغين • ويجب الحذر من استعماله مع الباربتوريات •

يستعمل حاليا بعض مشتقات الكاربروومال مثل اسيتيل كاربرومال •

بروميزوفال Bromvaleton = Bromisoval

(Bromural)



Bromisoval

التركيب :

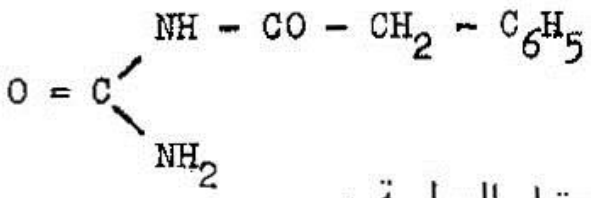
N ــ (برومو ــ ٢ ميتيل ــ ٣ بوتيريل) البولة •

الاستعمال :

يستعمل البروميزوفال أو البرومفاليتون مركنا ومنوما ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ٦ر٠) غ في اليوم عن طريق الفم •

فينا سيميد Phenacemide

(Phenurone)



التركيب : فينيل اسيتيل البولة •

الاستعمال :

لا يتمتع الفيناسيميد بأي تأثير منوم • انما يستعمل في معالجة بعض حالات الصرع ويعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ٢) غ في اليوم موزعة على عدة جرعات • يستعمل حاليا بعض مشتقاته البنيوية مثل الايتيل فيناسيميد او Phenturide (فينيل بوتيريل البوله) في معالجة بعض أنواع حالات الصرع •

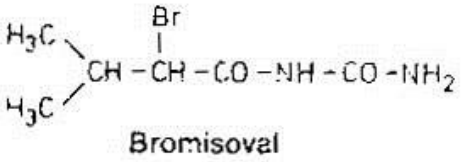
الاستعمال :

يستعمل منوما في معالجة الأرق ، ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ١) غ قبل النوم للبالغين • ويجب الحذر من استعماله مع الباربتوريات •

يستعمل حاليا بعض مشتقات الكاربروومال مثل اسيتيل كاربرومال •

بروميزوفال Bromvaleton = Bromisoval

(Bromural)



Bromisoval

التركيب :

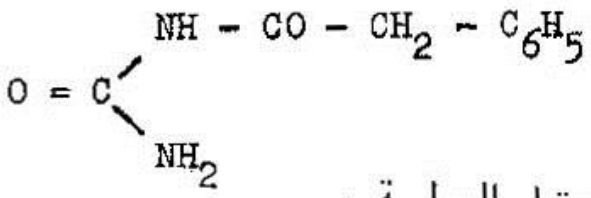
N ــ (برومو ــ ٢ ميتيل ــ ٣ بوتيريل) البولة •

الاستعمال :

يستعمل البروميزوفال أو البرومفاليتون مركنا ومنوما ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ٦ر٠) غ في اليوم عن طريق الفم •

فينا سيميد Phenacemide

(Phenurone)



التركيب : فينيل اسيتيل البولة •

الاستعمال :

لا يتمتع الفيناسيميد بأي تأثير منوم • انما يستعمل في معالجة بعض حالات الصرع ويعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ٢) غ في اليوم موزعة على عدة جرعات • يستعمل حاليا بعض مشتقاته البنيوية مثل الايتيل فيناسيميد او Phenturide (فينيل بوتيريل البوله) في معالجة بعض أنواع حالات الصرع •

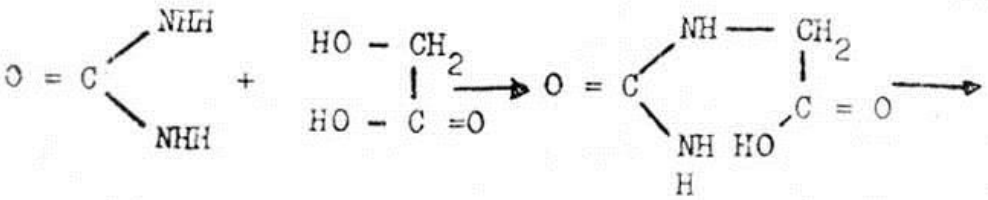
مشتقات الهيدانتوئين

HYDANTOINES

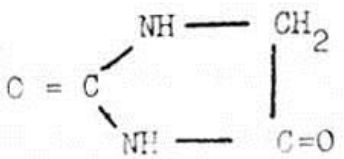
يعد الهيدانتوئين من البوليدات الدورية حيث نجد في مشتقاته التأثير المزدوج للباربتوريات ، فهي مهدئة ومنومة من جهة ومضادة للصرع من جهة أخرى • وبما أن معظم الباربتوريات تستعمل منومة أو مهدئة (ماعـدا الفينو باربيتال وبعض المركبات المشابهة التي تتمتع بتأثـير مضاد للصرع) فقـد توجهت الانظار نحو استعمال مشتقات الهيدانتوئين في معالجة بعض حالات الصرع • ان اهم هـذه المشتقات هو الدي فينيل هيدانتوئين •

الاستحصـال :

يستحصل على البوليدات الدورية بشكل عام من اتحاد مشتقات الحموض الفاـغولية مع البولة ، فاذا تكاثف حمض الغليكوليك مع البولة يتكون في مرحلة أولى حمض الهيدانتوئيك وفي مرحلة ثانية يتكون الهيدانتوئين :



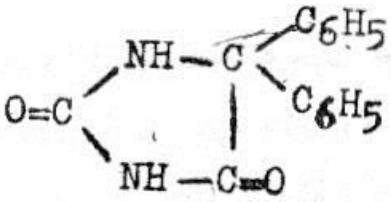
حمض هيدانتوئيك



هيـدانتوئين

دي فينيل هيدانتوئين او فينيتوئين Diphenylhydantoine - Phenytoine

(Dihydan) (Dilantin)

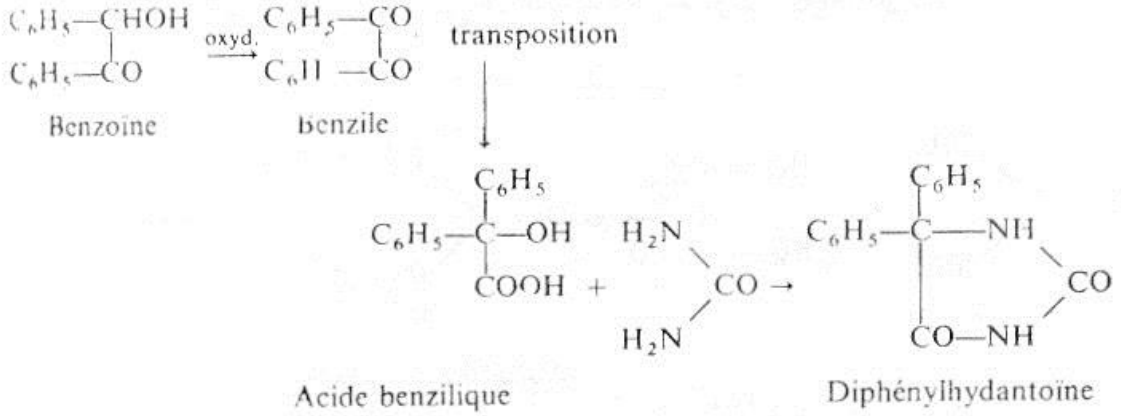


التركيب :

دي فينيل ــ ٤ ، ٤ هيدانتوئين .

الاستحصـــال :

يتم استحصال الدي فينيل هيدانتوئين ابتداء من مركب البنزوئين Benzoine حيث يؤكـد بواسطة بروماـات البوتاسيوم في وسط قلـوي فيتشكل البنزوئين Benzoine الـذي يتحـول الـى Acide Benzilique بعمليـة تنحـى داخليـة Transposition ، ثم يعالج حمض البانزيليك الناتج مع البولة في محلول قلوي :



الصفـات :

مسحوق بلوري بلون أبيض ، عديم الطعم والرائحة ، لا ينحل في الماء ، قليل الانحلال جدا في الغول . ينحل في المحاليل القلوية ، حيث يعطي مع الصود مشتقا صوديا يستعمل في المداواة .

الاستعمـــال :

يستعمل الفينيتوئـين مضادا للصـرع (Grand mal) ويفضل بـذلك على الفينوباربيتال ، لان تأثيره المنوم ضعيف • يعطى بمقدار (٢٥ر٠ - ٤ر٠) غ في اليوم على عدة جرعات ، ويفضل ان يتم تحديد المقدار العلاجي لكل مريض على حده • يمكن استعمال مشتقه الصودي حقنا في العضل •

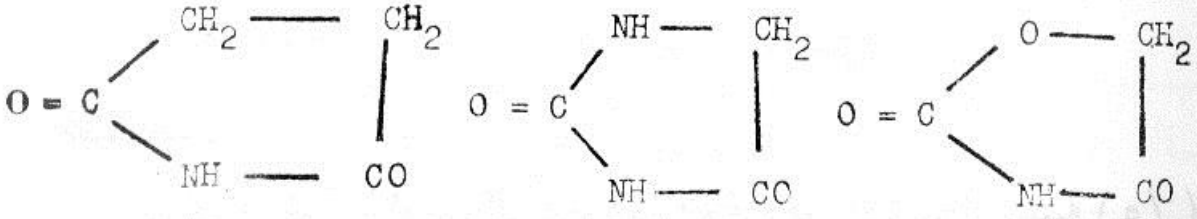
يسبب استعمال الفينيتوئين الطويل بعض اعراض عـدم تحمل مثل الغثيان والقيء والامساك وبعض الاضطرابات العصبية والجلدية •

مشابهـات الهيدانتوئين البنيويـة
المضادة للصرع

علاقـة البنية ـ التاثير :

بعد اكتشاف الدى فينيل هيدانتوئين واستعماله في المداواة مضادا للصرع ، أجريت كثير من الدراسات المنهجية لمركبات تتشابه في بنيتها مع المركب السابـق لاستقصاء تأثيرها المضاد للصرع ، وذلـك انطلاقـا مـن تطبيق مفهوم أو قانون GRIMM في علاقة البنية ـ التأثير •

فعنـد استبدال الاوكسجـين ـ O ـ بمجموعـة ـ NH ـ في بنيـة الهيدانتوئين أو مجموعة ـ CH_2 ـ نحصل على مركبات لها التأثير الفارمكولوجي نفسه الذي يتمتع به الهيدانتوئين ومشتقاته :

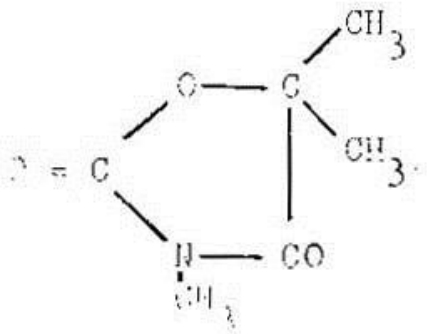


سوكسينيميد هيدانتوئين اوكزازوليدين دي اون

مشتقات الاوكزازوليدين دي اون

Oxazolidine - diones

تري ميتاديـون Trimethadione = Troxidione

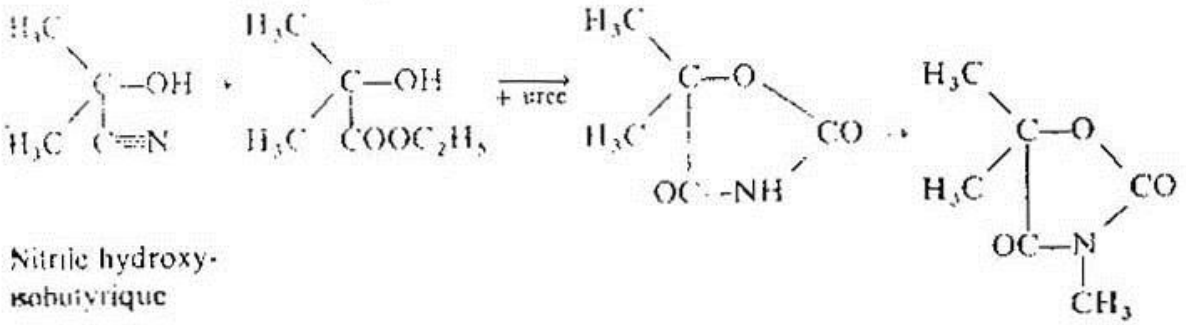


التركيب :

تري ميتيل ــ ٣ ، ٥ ، ٥ اوكزازوليدين دي اون ــ ٢ ، ٤ •

الاستحصـال :

يتم استحصال التري ميتاديون اعتبارا من مركب حمض تتريل هيدروكسي ايزوبوتيريك الذي يحول الى الايستر الموافق • ثم يعـالج الايستر الناتـج مع البولة فنحصل على المشتق غير المتبادل على الازوت • يعالج هذا الاخيرمع كبريتات الميتيل بغية ادخال جذر الميتيل على الازوت في الموضع (٣) :



Nitrile hydroxy-isobutyrique

Triméthadione

الصفـات :

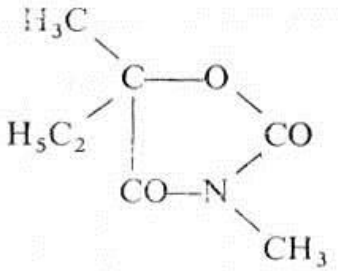
مسحوق بلوري أبيض اللون ، ذو رائحة كافوريه ، ينحل بنسبة (٥٪) في الماء وينحل في المذيبات العضوية • ينصهر بدرجة (٤٥ ــ ٤٧)° •

الاستعمـــال :

يستعمل التري ميتاديون في معالجـة بعض انـواع الصرع (Petit mal) المعندة على مضادات الصرع الاخرى • ويمكن ان يستعمل بالمشاركة مع مضادات الاختلاج الاخرى في حالات خاصة •

يعطى بمقدار (١ ــ ٢) غ في اليوم موزعة على عـدة جرعـات • يجب مراقبة الصيغة الدموية عند الاستعمال وكذلك مراقبـة الاضطرابات الكلويـة والجلدية التي يمكن ان تظهر عند الاستعمال الطويل •

باراميتاديون Paramethadione
(Paradion)



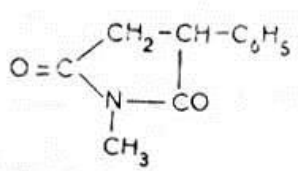
Paradione

لا يختلف هذا المركب عن التري ميتاديون إلا بوجود جذر ايتيل على الفحم رقم (٥) بدلا من الميتيل •

يستعمل في معالجة بعض حالات الصرع كما هو الحال في استعمال المركب السابق ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ٩ر٠) غ في اليوم عن طريق الفم على عدة جرعات يجب مراقبة الصيغة الدموية في حالة الاستعمال الطويل •

مشتقات السوكسينيميد Succinimides

فينسوكسيميد Phensuximide
(Milontin) (Lifène)



phensuximide

التركيب :

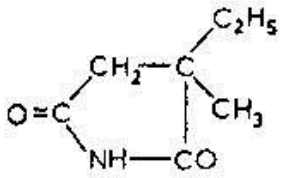
N ــ ميتيل فينيل ــ ٣ سوكسينيميد •

الاستعمال :

يعد الفينسوكسيميد من مضادات الاختلاج ويستعمل في معالجة بعض حالات الصرع (Petit mal) ولكنه اقل تحملا في العضوية الحية من مركب الايتوسوكسيميد • يعطى بمقدار (١ ــ ٢) غ يوميا للبالغين وبمقدار أقل للاطفال • يعطى ايضا بالمشاركة مع مضادات الصرع الاخرى من حالات الصرع المعقدة (Grand mal) • يجب عدم قطع المعالجة بصورة مفاجئة •

ايتوسوكسيميد Ethosuximide

(Zarontin)



éthosuximide

التركيب :

ايتيل ــ ٣ ميتيل ــ ٣ سوكسينيميد •

الاستعمال :

من مضادات الاختلاج ، يستعمل في معالجة الصرع الصغير (Petit mal) . ويستعمل بالمشاركة مع مضادات صرع أخرى في معالجة انواع الصرع الاخرى وهو أقل سمية من المركب السابق • يعطى بمقدار (٢٥ر ــ ١ر٥) غ يوميا حسب العمر •

يستعمل الايتوسوكسيميد بحذر لدى مرضى الكبد والكلية • ويسبب استعماله بعض الاعراض الثانوية مثل الغثيان ، القيء ، فقد الشهية للطعام وألم بطني وبعض الاضطرابات العصبية والاندفاعات الجلدية • ويجب مراقبة الصيغة الدموية في اثناء الاستعمال •

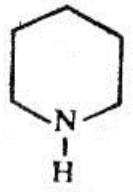
مشتقات البيبيريدين دي اون

Piperidine - diones

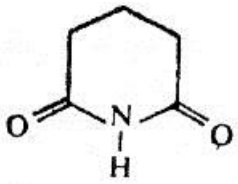
يوجد نوعان من هذه المشتقات المستعملة في الأدوية النفسية وذلك حسب التوضع النسبي لمجموعتي الكاربونيل في نواة البيبيريدين • فهناك مشتقات البيبيريدين دي اون بوضع (٢ ، ٤) أو بوضع (٢ ، ٦) •

مشتقات البيبيريدين دي اون ــ ٢ ، ٦ أو مشتقات الغلوتاريميد Glutarimide :

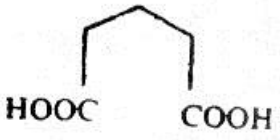
الغلوتاريميد هو المماثل Homoloque الاكبر بفحم واحد للسوكسينيميد ، ويمكن عده ايضا من مشتقات حمض الغلوتاريك :



Pipéridine



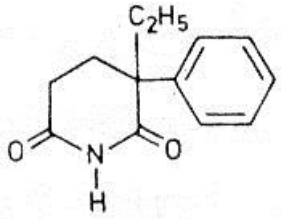
Pipéridinedione



Acide glutarique

المركبات الرئيسة

غلوتيتيميد (Doridene) Glutethimid



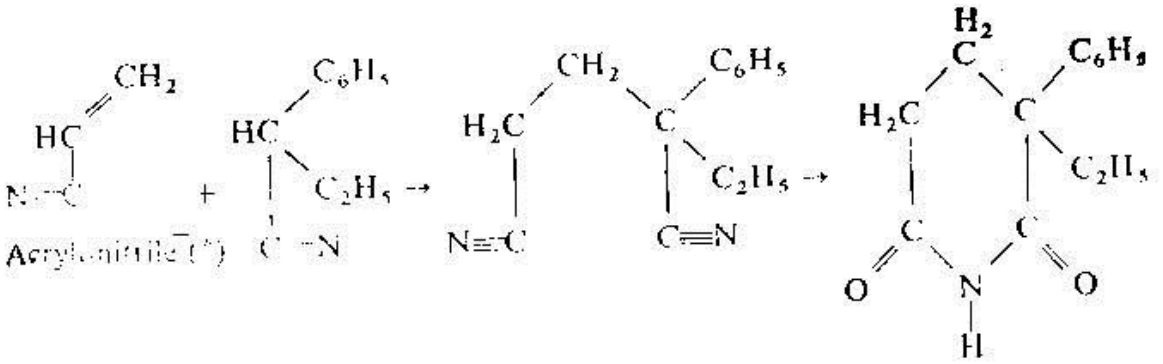
Glutethimid

التركيب :

فينيل ــ ٢ ايتيل ــ ٢ بيبيريدين دي اون ــ ٢ ، ٦

الاستحصـــال :

توجد عدة طرق كيميائية لاصطناع الغلوتيتيميد ، وسنذكر هنا الطريقة الاكثر استعمالا والتي تعتمد على إدخال جذر سيان ايتيل Cyanoéthylation في بنية حمض تتريل ايتيل فينيل اسيتيك متبوعة بعملية تحلقن Cyclisation بوجود النشادر :



الصفـات :

بلورات أو مسحوق بلون ابيض ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر • لا ينحل في الماء ، ينحل في المذيبات العضوية • ينصهر بدرجة (٨٦ ــ ٨٩)° •

محاليله المائية المشبعة ذات تفاعل حامضي على عباد الشمس • يجب ان يحفظ في أوعية مغلقة بعيدة عن الضوء •

الاستعمـــال :

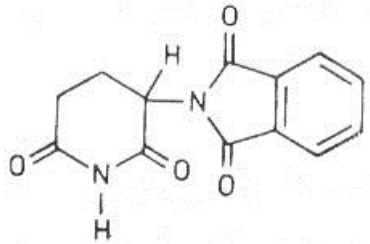
يستعمل الغلوتيتيميد مهدئا ومنوما ، ويعطى بمقدار (٠ر١٢ ــ ٠ر٢٢) غ يوميا كمهدىء وبمقدار (٠ر٢٥ ــ ١) غ يوميا كمنوم •

يبدأ تأثيره بعد (٣٠) دقيقة من تناوله ويستمر مـــدة (٤ ــ ٨) ساعات • لايعطى إلى الذين لديهم بيلة بورفيرية Porphyria ، ويجب عدم قيادة السيارة في أثناء الاستعمال أو تناول الكحول •

يسبب استعماله الطويل بعض الاعراض الثانوية (هضمية وعصبية وجلدية)• ويمكن ان يسبب الادمان •

تاليدوميد Thalidomide

(Contergan) (Distival)



Thalidomid

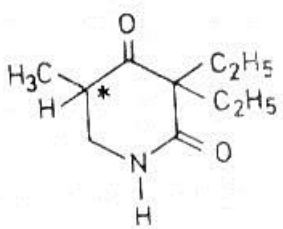
التاليدوميد هو المسؤول عن أكبر مأساة علاجية في تاريخ الطب عام (١٩٦١)، فلقد استعمل مهدئا وأعطى نتائج جيدة في هذا المجال • ولكن لدى استعماله من قبل النساء الحوامل أدى الى ما يسمى بالضخامة الجنينية Monstruosités foetales أو Tératogénèse الذي يترجم بتشوه بعض أعضاء الجنين أو بغيابها بشكل كامل، وأدى الى ولادة آلاف عديدة من الاطفال المشوهين • ولذلك فقد صـــدر قانون بتحريم بيع أي مركب دوائي قبل أن تجرى على هذا المركب تجارب فارمكولوجية خاصة وعلى ثلاثة أنواع مختلفة من حيوانات المخبر لاستقصاء تأثير المركب على الاجنـــة •

مشتقات البيبيريديـــن دي اون ٢ ، ٤ : Piperidine - dione -2.4

المركب الرئيسي

ميتيبريلـــون Methypryl = Methyprylone

(Noludar)



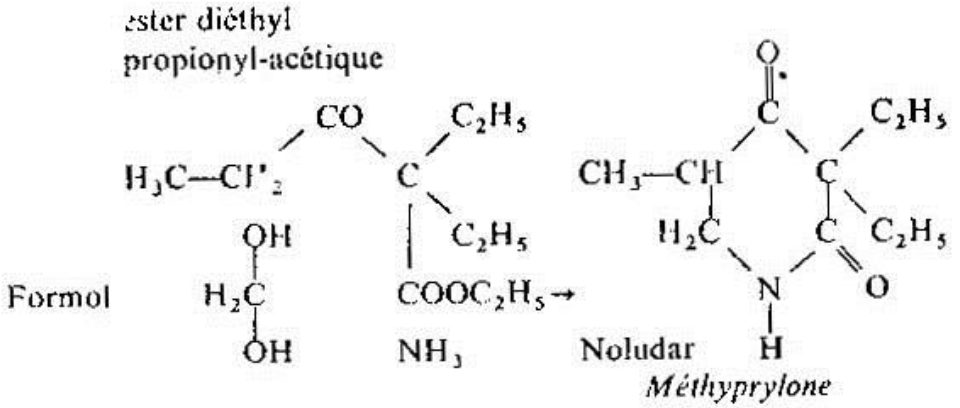
Methyprylon

التركيب :

دي ايتيل ــ ٣ ، ٣ ميتيل ــ ٥ بيبيريدين دي اون ــ ٢ ، ٤ •

الاستحصـــال :

يستحصل على مشتقات البيبيريدين دي اون ــ ٢ ، ٤ ابتداء مــن مشتقات الايسترات بيتاسيتونية بشكل عام • اما الميتيبريلون فيستحصل عليه من معالجــة الايستر الايتيلي لحمض الدي ايتيل بروبيونيل اسيتيك مع الفورمول والنشادر :



الصفـات :

بلورات أو مسحوق بلون أبيض ، ذو رائحة مميزة وطعم مر خفيف • ينحل في الماء وفي المذيبات العضوية • ينصهر بدرجة (٧٤ ــ ٧٧)° • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الاستعمـال :

يستعمل في مواضع استعمال الغلوتيتيميد كمهدىء ومنوم • يبدأ تأثيره بعد (١٥) دقيقة من تناوله ويستمر مدة (٥ ــ ٨) ساعات •

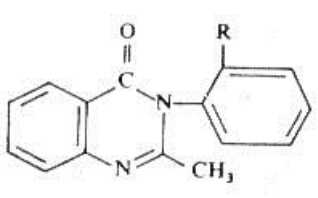
يعطى بمقدار (١ر٠ ــ ٤ر٠) غ يوميا على عدة جرعات في اليوم •

لا يعطى في حالة الاضطرابات الكلوية ، ويجب عدم قيادة السيارة أو تناول الكحول في اثناء الاستعمال •

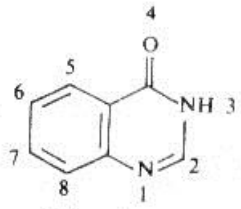
مشتقات الكينازولون Quinazoloniques

تتألف نواة الكينازولون من اتحاد حلقة بنزينية مع حلقة بيريميدين مؤكسدة في مستوى الفحم الرابع •

اما مشتقات هذه النواة المستعملة كمركبات مهدئة ومنومة فهي التي تكون متبادلة على الفحم (٢) بجذر ميتيل وعلى الازوت (٣) بحلقة عطرية متبادلة أو غير متبادلة :



$R=CH_3$: Méthaqualone (•) Toraflon
$=Cl$: Mecloqualone-Nubarène



Quinazolone

ميتاكالون Methaqualone

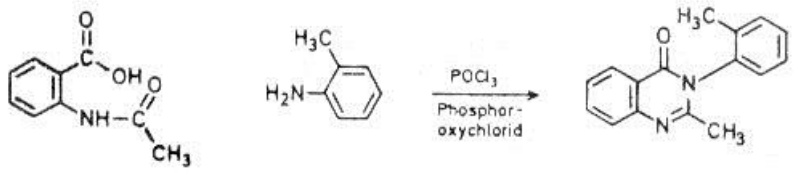
(Revonal) (Parest)

التركيب :

ميتيل ــ ٢ اورتوتوليل ــ ٣ دي هيدرو ــ ٣ ، ٤ كينازولون ــ ٤ • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستحصال :

يستحصل عليه من معالجة حمض اسيتيل انترانيليك مع الاورتو تولويدين بوجود اوكسي كلور الفوسفور :



N-Acetyl-anthranilsäure

o-Toluidin (2-Methyl-anilin)

Methaqualon

الصفـات :

الميتاكالون الاساس عبارة عن بلورات أو مسحوق أبيض ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر • لاينحل في الماء • ينحل في المذيبات العضوية • أما ملح كلوريدرات الميتاكالون فهو عبارة عن بلورات أو مسحوق بلون ابيض ذو طعم مـر • ينصهر بدرجة (٢٥٠)° • كل (٢٠٠) ملغ من الملح تعـادل بتأثيرها (١٧٥) ملغ مـن الاساس • ينحل في المـاء والغول والخلون ، لا ينحل في الايتر • يحفـظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الاستعمـال :

يستعمل الميتاكالون مهدئا ومنوما ، ويعطى بمقدار (١٥٠ ــ ٣٠٠) ملغ قبل النوم ، وبمقدار (١٠٠ ــ ٤٠٠) ملغ في اليوم موزعا على عدة جرعات •

يعطى أحيانا بالمشاركة مع مضادات الهيستامين (دي فينيل هيدرامين) تحت اسـم Mandrax .

يستعمل الميتاكالون بحذر لدى الذين لديهم اضطرابات كبدية ، ويجب ان لا يستعمل من قبل النساء الحوامل أو مرضى الصرع •

ميكلوكـالون Mecloqualone (Nubarène)

لا تختلف بنية الميكلوكالون عن الميتا كالون إلا بوجود الكلور بدلا من جذر الميتيل على النواة العطرية المتبادلة على الازوت •

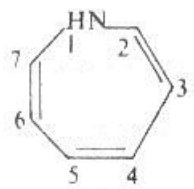
يستعمل في مواضـع استعمال الميتاكالون مهـدئا ومنومـا ويعطى بمقدار (٢٠٠ ــ ٤٠٠) ملغ قبل النوم •

الازيبين ومشتقاته

AZEPINE ET DERIVES

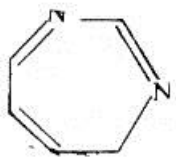
يعطى اسم الازيبين الى النواة السباعية الازوتية غير المتجانسة والتي تحتوي على ثلاثة روابط Liaisons مضاعفة . فاذا احتوت هذه النواة على ذرة آزوت واحدة اطلق عليها ازيبين Azepine ، واذا احتوت على ذرتي ازوت اطلق عليها دي آزيبين Diazépine ، واذا احتوت على ثلاث ذرات ازوت اطلق عليها تري آزيبين Triazepine .

وبما ان هذه النواة سباعية القمم وفيها ثلاثة روابط مضاعفة فانه يوجد فيها حكما قمة واحدة مهدرجة (أو مشبعة) . لذلك عند تسمية هذه النواة يوضع أمام رقم هذه القمة الحرف (H) كما هو مبين في الصيغ التالية :

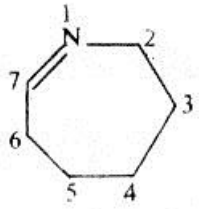


1 *H* azépine

2 *H* azépine



4 *H* diazépine-1,3



Tétrahydro-3,4,5,6-
2*H* azépine

اما المركبات المشتقة من هذه النواة والمستعملة في المداواة فهي إما مشتقات الآزيبين ثنائي البنزين Dibenzoazepine أو مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepine .

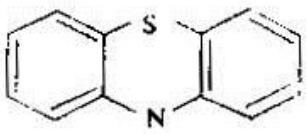
١ ـ مشتقات الازيبين ثنائي البنزين Dibenzoazépines

علاقة البنية ـ التاثير :

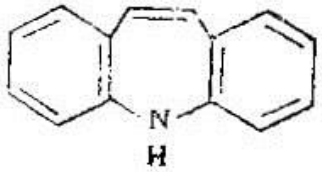
لقد أدخلت مشتقات الدي بنزو آزيبين في العلاج كأدوية مهدئة

Tranquilisants أو مركنة Sédatifs أو مخمدة بشكل عام Dépresif • وكان ذلك بعد تطور مفهوم مبدأ العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الدوائي وبشكل خاص مفهوم الايزوستيريـة Isostérie في الكيمياء الصيدليـة • فنرى مثـلا أن ذرة الكبريت تحتل تقريبا الحجم نفسه لمجموعة — CH = CH — في الفراغ ، فاذا استبدل بالكبريـت الموجـود في نـواة الفينوتيازيـن مجموعـة الايتيلـين — CH = CH — لنتج لدينا نواة الـدي بنزو آزيبين ، ولهـذا يقال إن نواة الفينو تيازين هي الايزوستير Isostère لنواة الدي بنزو آزيبين •

من ناحية نظرية فان هذه الايزوستيرات (المتبادلـة على ذرة الآزوت هنا) يجب أن تعطي خواص فارمكودينامية متشابهة ، وهذا ما أكدته التجارب العلمية •



فينوتازين



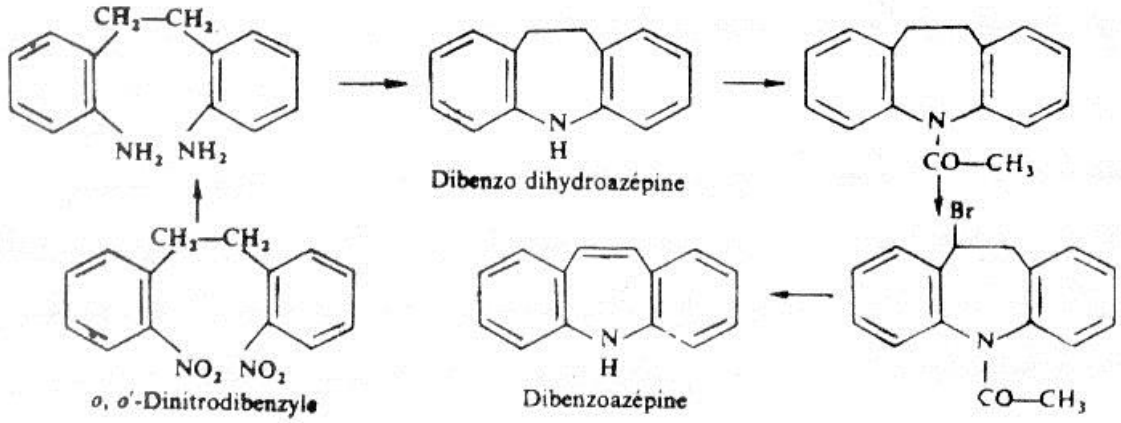
دي بنزو آزيبين

وقد وجد أن مشتقات الدي بنزو آزيبين التي تحمل السلسلة الجانبية نفسها لمشتقات الفينو تيازيـن المضادة للهيستامين والمهدئـة تتمتع بتأثير فارمكودينامي مشابه وذلك فيما يتعلق بالجملة العصبية •

وعندما تشبع الرابطة الايتيلينية — CH = CH — في الدي بنزو آزيبين بالهدروجين ، فان المشتق الناتج لا يعد من ايزوستيرات الفينوتيازين ، وينتج من ذلك « بشكل نظري » ان خواصـه الفارمكودينامية مختلفة وهـذا ما أكدتـه التجارب • فقد وجد فعلا أن تأثير هذه المشتقات هو العكس تماما ، أي أنهـا من مضادات الاكتئاب Anti-depresseurs .

الاستحصـال :

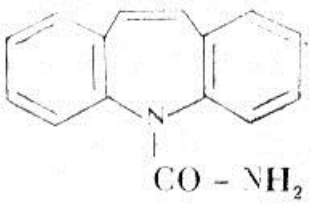
يمكن استحصال نواة الدي بنزو آزيبين ابتداء من الدي نترو مضاعف البنزيل dinitrobibenzyl 0 0 كما يلي :



ويتم ادخال السلسلة الجانبية على الآزوت بالمعالجة مع المشتق الهالوجيني للسلسلة الجانبية .

المركبات الرئيسة

كاربامازيبين Carbamazépine (Tegrétol) :



الاستحصال :

يستحصل عليه بتأثير الفوسجين ثم النشادر على نواة الذي بنزو آزيبين :

$$\rangle\!-\!N-H + Cl-CO-Cl \longrightarrow \rangle\!N-CO-Cl \xrightarrow{NH_3} \rangle\!N-CO-NH_2$$

الاستعمال :

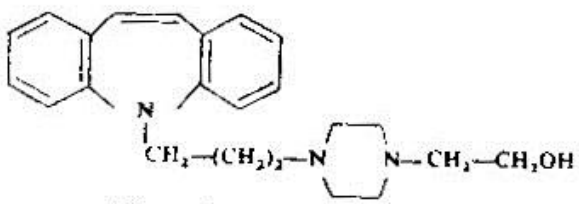
الكاربامازيبين من مضادات الاختلاج المستعملة في معالجة الصرع Grand mal وان آلية تأثيره غير معروفة بالدقة ولكن بعض تأثيراته مشابهة لتأثيرات الفينيتوئين. ويتميز ايضا بتأثيره المسكن لالم العصب ثلاثي التوأم Trijumeau .

يعطى في بداية المعالجة بمقدار (٢٠٠ ــ ٤٠٠) ملغراما يوميا على جرعتين في

اليوم ، ثم يزداد المقدار حتى (٠ر٨ ــ ١ر٢) غ يوميا موزعا على عــدة جرعات تؤخذ مع وجبات الطعام •

يسبب استعمال الكاربامازيبين ، وبخاصة في بداية المعالجة ، اعراضا عصبية كالدوار Vertige ، النعاس ، الخمود وبعض الاضطرابات الجلدية • ويجب مراقبة الصيغة الدموية في اثناء الاستعمال الطويل ويوقف العلاج اذا بدا أي تغير في الصيغة • ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والكبد والكلية •

اوبيبرامول Opipramol (Insidon) :



Opipramol

مهــدىء في حــالات القلق Anxiété والتوتر النفسي ، ينظم القــدرة على النوم وينشط الامزجة المرهقة Humeur déprimée •

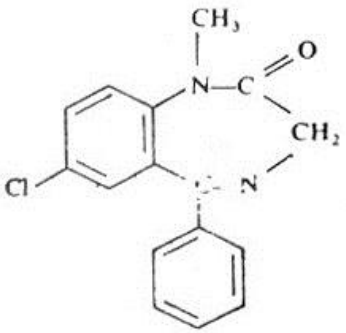
يحظر استعمال هذا المركب مع/ مركبات I.M.A.O. (مثبطات انظيم المونــو امينو اوكسيداز) •

يعطى بمقدار (١٠٠ ــ ٢٥٠) ملغراما باليوم للبالغين عن طريق الفم •

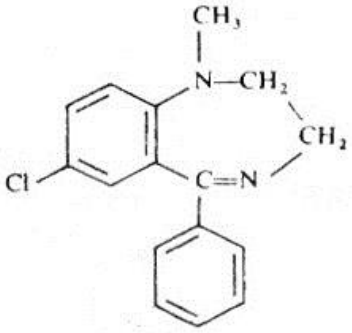
٢ ــ مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

لقد أدخلت مشتقات البنزودي ازيبين في المداواة بادخال الكلورديازيبوكسيد (Librium) والديازيبام (Valium) عام ١٩٥٩ ، ثم ظهرت بعد ذلك مركبات عديدة من هذه السلسلة •

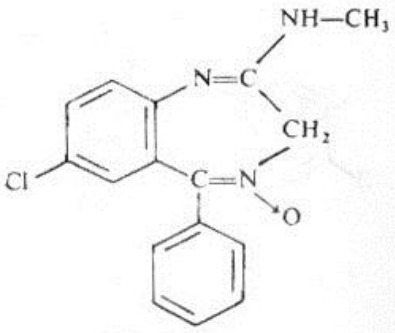
تظهر اللوحة التالية معظم المركبــات المستعملة في المــداواة مــن مشتقات البنزودي آزيبين :



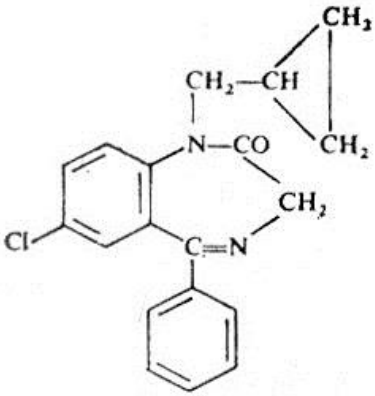
Diazépam
Valium



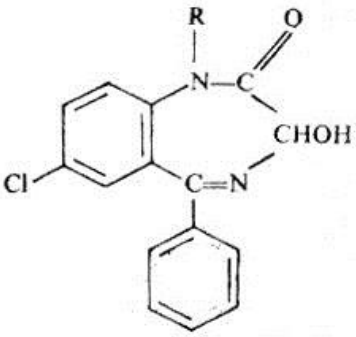
Médazépam
Nobrium



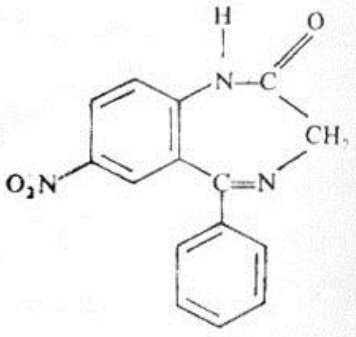
Chlordiazépoxide
Librium



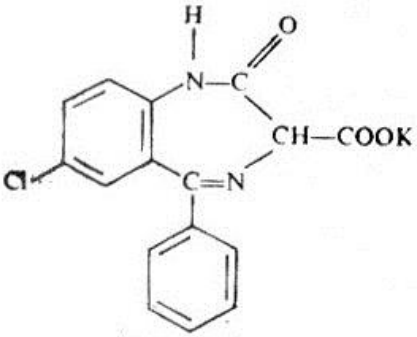
Prazépam



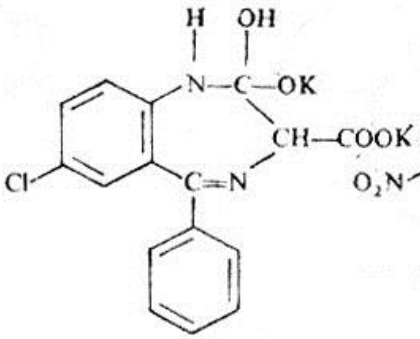
R = H Oxazépam, Séresta
R = CH_3 Témazépam



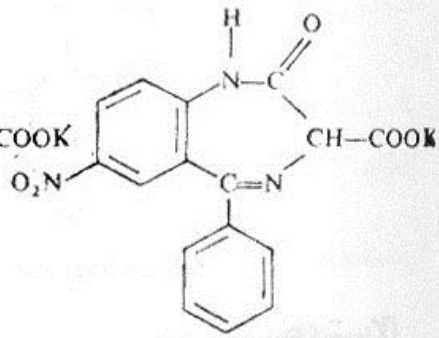
Nitrazépam
Mogadon



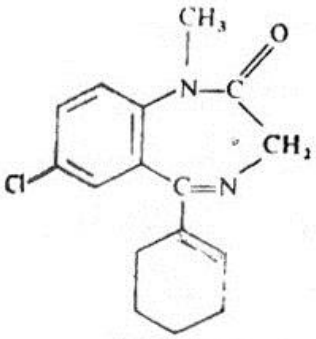
Clorazépate
monopotassique



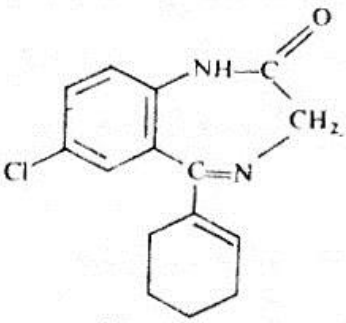
Clorazépate
dipotassique
Tranxène



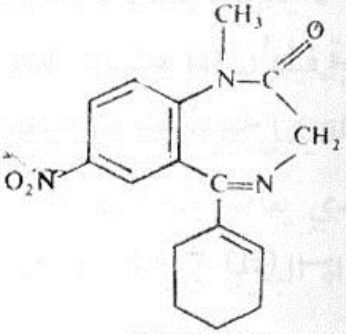
Nitrazépate
monopotassique



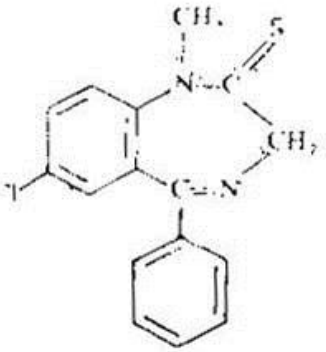
Tétrazépam
Myolastan



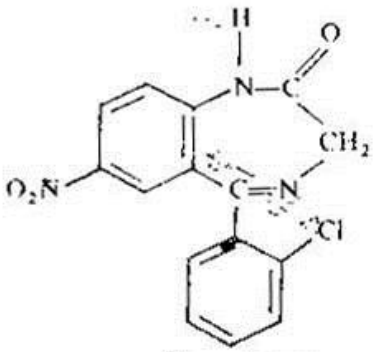
Nortétrazépam



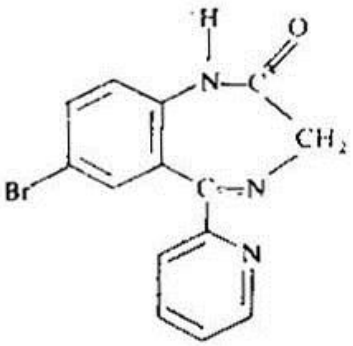
Ménitrazépam



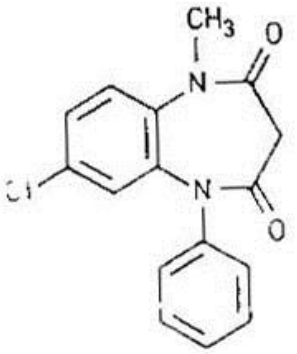
Sulazépam



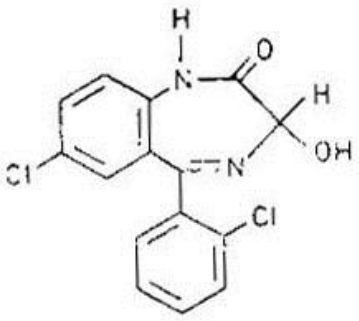
Clonazépam
Rivotril



Bromazépam

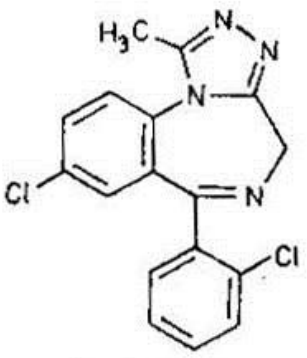


Clobazam



Lorazepam

Flunitrazepam



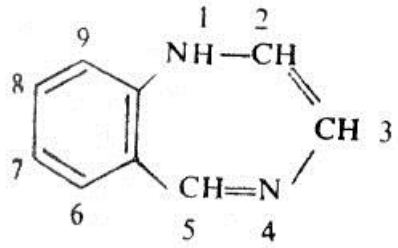
Triazolam

التسمية Nomenclature :

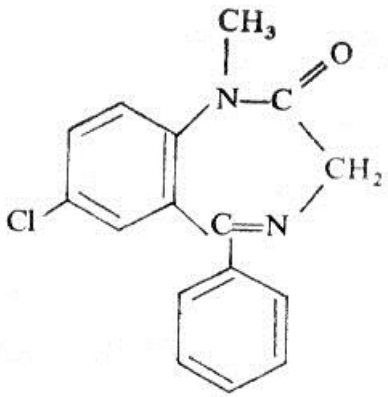
ان تسمية هذه المركبات معقدة الى حد ما ، ويتم عادة ترقيم النواة الاساسية: البنزو دي آزيبين كما هو وارد ادناه ، علما بأنه يضاف الحرف (H) أما رقم القمة المهدرجة أو المشبعة . فيسمى مثلا مركب الكلوديبازيبوكسيد (Valium) إما بالشكل التالي :

كلورو ـ ٧ ميتيل ـ ١ فينيل ـ ٥ دي هيدرو ـ ٢ ، ٣ (H) ـ ١ بنزو دي آزيبين ـ ١ ، ٤ اون ـ ٢ ، ٣ أو يسمى كما يلي :

كلورو ــ ٧ ميتيل ــ ١ اوكسو ــ ٢ فينيل ــ ٥ دي هيدرو ــ ٣،٢ (H) ــ١ بنزو دي آزيبين ــ ١ ، ٤ :



Benzodiazépine-1,4

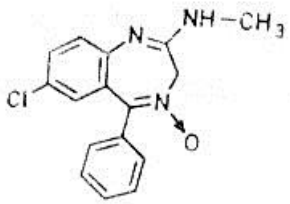


Valium

وبهذا الشكل فليس من المستغرب أن يسمى المركب الواحد بأكثر من تسمية.

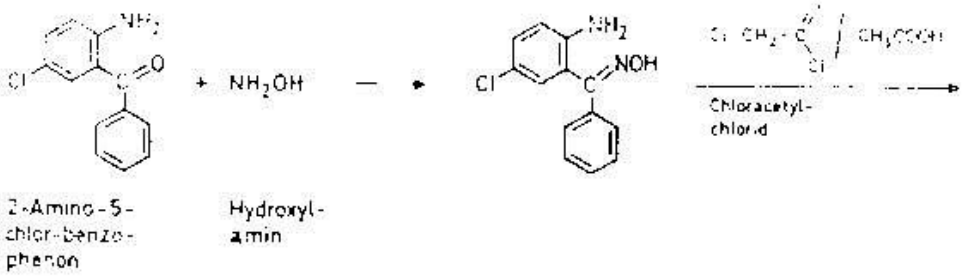
الكلوريازيبوكسيد Chlordiazepoxide

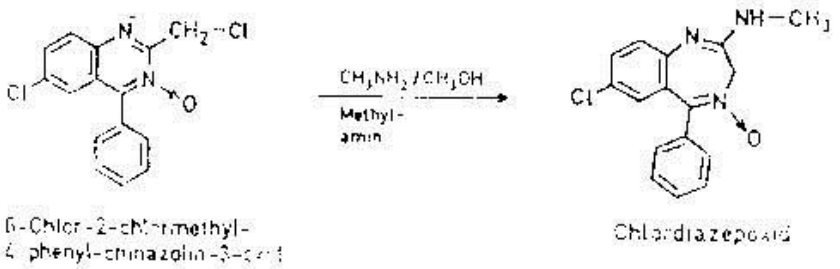
(Liberium) (Librax) (Dolibrax)



الاستحصال :

يتم استحصال الكلورديازيبوكسيد من معالجة امينو ــ ٢ كلورو ــ ٥ بنزوفينون مع مركب الهيدروكسيل أمين ثم يعالج المركب الناتج مع كلورور كلور الاسيتيل بوجود حمض الخل. يتشكل بعد التحلقز Cyclization مشتق الكينازولين الذي يعالج مع الميتيل أمين بوجود الميتانول حيث تنفتح نواة الكينازولين لتشكل نواة البنزو دي آزيبين .





الصفـات :

الفيزيائيـة :

الكلور ديازيبوكسيد الاساس عبارة عن مسحوق أصفر شـاحب ، عـديم الرائحة ، قليل الانحلال في الماء ، ينحل في الغـول والايتر ، قليل الانحلال في الكلوروفورم ينصهر بدرجة (٢٣٦)° • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

أما كلوريـدرات الكلورديـازيبوكسيد فهي مسحوق بلوري بلون ابيض مصفر ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر شديد • ينحل في المـاء ، قليل الانحلال في الغول ، لا ينحل في المذيبات العضوية • ينصهر بدرجة (٢١٢ ــ ٢١٥)° • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الكيميائيـة :

١ ــ ان وجود مجموعة ميتيل أمين في البنية يجعل من الكلور ديازيبوكسيد مركبا قلويا •

٢ ــ يتحلمه الكلورديازيبوكسيد ويفقد مجموعة الميتيل أمين بسهولة ، وان نواة البنز ديازيبين غير المتبادلة على الازوت رقم (١) تعطي في الوسط القلوي فلـورة Flurescence خاصـة •

٣ ــ اذا سخن محلول الكلورديازيبوكسيد بوجود حمض كلور الماء لدرجة

الغليان فانه يتخرب ليعطي مركبا عطريا متبادلا مع مجموعة أمين أولية عطرية (بارا كلورو انيلين) • يعطي هذا الامين العطري تفاعل الديأزة Diazotation ؛ فاذا تكاثف المشتق الدي آزوئي مع محلول بيتانافتول يتكون راسب أحمر ، أو اذا تكاثف مع محلول مضاعف كلوريدرات النافتيل ايتيلين دي أمين فيتشكل لون أحمر بنفسجي •

٤ ــ يعطى محلول كلوريدرات الكلورديازيبوكسيد المائي تفاعلات شاردة الكلور •

المعايرة :

يعاير ملح كلوريدرات الكلورديازيبوكسيد باعتباره ملحا هالوجينيا لاساس عضوي ضعيف في وسط لامائي حيث يسلك سلوك الاسس وحيدة المعادل (المكافيء) •

تتم المعايرة باذابة اخيذة بحدود (٥ر٠) غ موزونة بدقة في حمض الخل الثلجي ويضاف قليل من محلول خلات الزئبق ويعاير بواسطة محلول حمض فوق الكلور (١ر٠) نظامي بوجود مشعر البنفسجية المبلورة •

يجرى بالوقت نفسه تجربة معايرة شاهدة • ان الفرق بين المصروفين يعادل حجم حمض فوق الكلور (١ر٠) نظامي المستهلك من قبل الاخيذة •

الاستعمال :

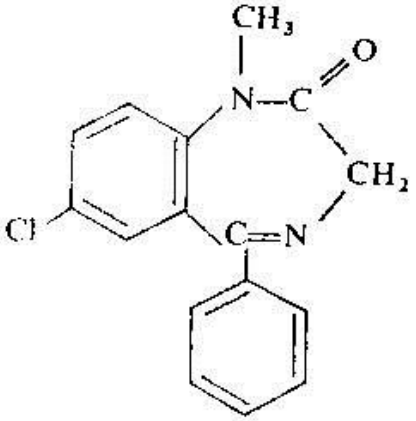
يستعمل الكلور ديازيبوكسيد لأجل :

١ ــ تأثيره المهدىء (المركن) النفسي Psychosédative والمضاد للشعور بالقلق Anxiolytique ويعطى بمقدار (٥ ــ ٢٠) ملغراما في اليوم ، ويمكن أن يصل المقدار الى (٥٠) ملغراما في اليوم عن طريق الفم في حالة فرط الانفعال النفسي Hyperémotivité • يمكن أيضا أن يعطى عن طريق الحقن في العضل •

٢ ــ تأثيره المضاد للتشنج العضلي ويعطى بمقدار (٢٠) ملغراما في اليوم• يجب الحذر ، عند استعماله ، عند تناول الكحول أو قيادة السيارة •

ديـــازيبام Diazepam

(Valium)



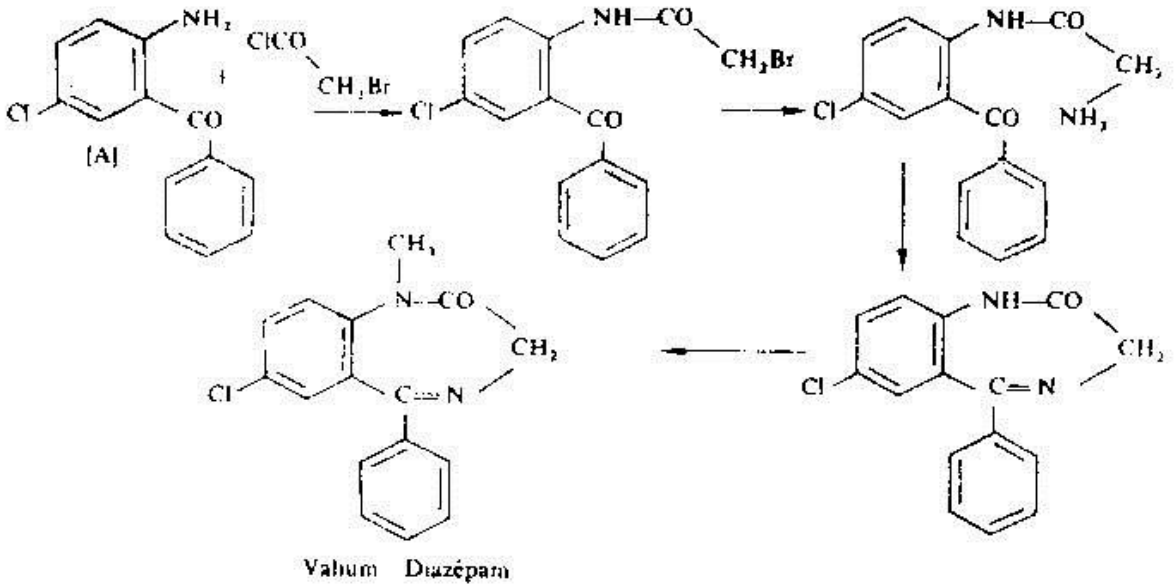
Valium

الاستحصـــال :

يتم استحصال الديازيبام حسب عدة طرق كيميائية ، نـذكر منها الطريقتين التاليتين :

١ ــ الطريقـة الاولى :

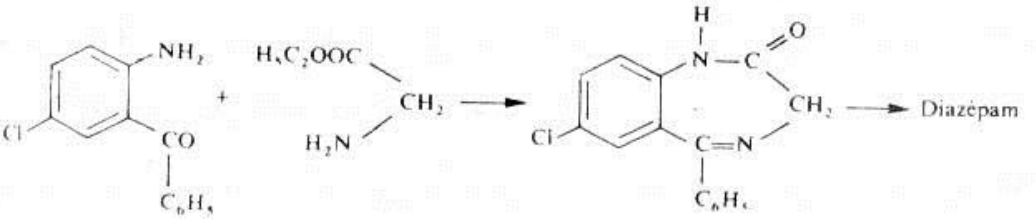
تعتمد على معالجة مركب امينو ــ ٢ كلورو ــ ٥ بنزوفينون مع كلورور بروم الاسيتيل ، ثم يعالج المركب الناتج مع النشادر ، ثـم تتم حلقنة المـركب الناتج وادخال مجموعة الميتيل على الازوت رقم (١) بالطرق المعروفة :



Valium Diazépam

٢ ـ الطريقـة الثانية :

تعتمد على معالجة المركب امينو ـ ٢ كلورو ـ ٥ بنزوفينون مع كلوريدرات الايستر الايتيلي لحمض الغليكوكول في وسط البيريدين • ثم تتم عملية ادخال جذر الميتيل على الازوت رقم (١) باستعمال كبريتات الميتيل :



الصفـات :

الفيزيائيـة :

الديازيبام الاساس عبارة عن مسحوق أبيض أو أبيض مصفر• عديم الرائحة، ذو طعم مر خفيف • قليل الانحلال جدا في الماء ، ينحل في الغول والكلوروفورم والايتر • ينصهر بدرجة (١٣١ ـ ١٣٥)° • يمتص الاشعـة فوق البنفسجية • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الكيميائيـة :

١ ـ يعد الديازيبام مركبا قلويا ضعيفا •

٢ ـ يعطى بعـد المعالجة مع حمض كلور المـاء بدرجة الغليان مركبا آمنيا عطريا (بارا كلورو انيلين) الذي يعطى تفاعل الديـأزة الوارد ذكره في مركـب الكلور ديازيبوكسيد •

الاستعمـال :

يعد الديازيبام من المهـدئات النفسية ولـه تأثير مضاد للاختلاج ومـركن ومرخ للعضلات •

يستعمل في معالجة القلق النفسي وفي كل حالات فـرط الانفعال النفسي والارق وتشنج العضلات وفي بعض حالات الصرع • يعطى بمقـدار (٢ ـ ٦)

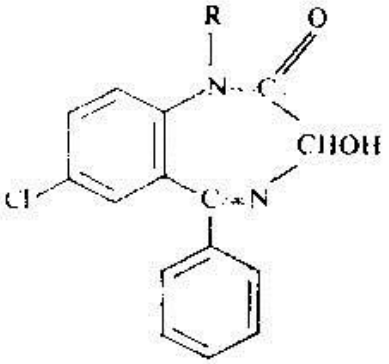
ملغراما في اليوم عن طريق الفم مهدئا ، ويزداد المقدار حتى (١٥ ــ ٣٠) ملغراما في اليوم موزعا على عدة جرعات • كما يعطى بشكل تحاميل أو حقن في العضل أو في الوريد بشكل بطيء •

يسبب استعمال الديازيبام ـ كما هو الحال في كل مشتقات البنزو دي ازيبين بعض التأثيرات الجانبية مثل النعاس ، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الارادية (رنح Ataxia) ، ويمكن ان يسبب النسيان (فقد الذاكرة) Amnésie . واذا استعمل لمدة طويلة يسبب الادمان •

يجب استعماله بحذر لدى مرضى التصلب العصيدي Athérosclérose ومرضى الكلية والكبد وللذين لديهم اضطرابات في جهاز التنفس • ويجب ان لا يعطى الى الذين لديهم مرض الزرق (Closed angle Glaucoma) • ويجب الحذر عند استعماله ، عند قيادة السيارة أو تناول الكحول • ويجب عدم قطع المعالجة بشكل مفاجيء •

اوكسازيبام Oxazepam

(Séresta) (Serax)

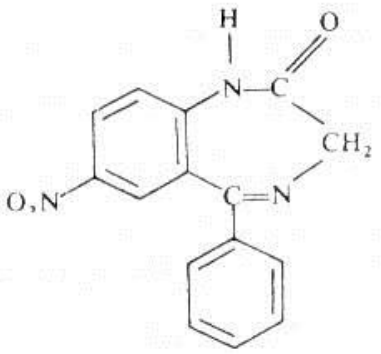


R = H Oxazépam, Séresta
R = CH_3 Témazepam

يستعمل الاوكسازيبام في مواضع استعمال الديازيبام نفسها ، ويعطى بمقدار (٣٠ ــ ٦٠) ملغراما في اليوم موزعا على عدة جرعات في معالجة القلق النفسي ، ويمكن ان يزداد المقدار حتى (١٨٠) ملغراما في اليوم في الحالات الحادة • وله محاذير استعمال الديازيبام نفسها (بشكل خاص عدم قيادة السيارة) •

نيترازيبـام Nitrazepam

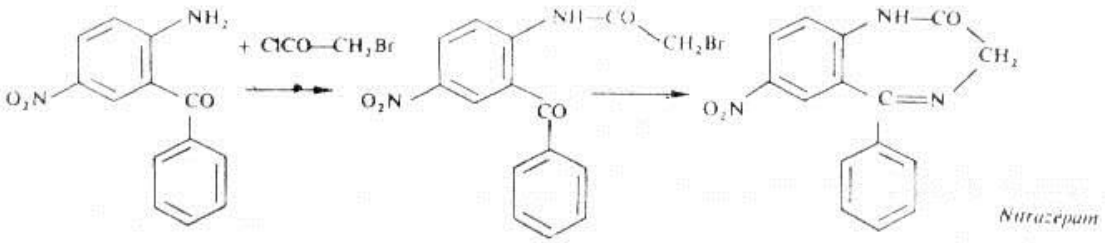
(Mogadon)



Nitrazepam
Mogadon

الاستحصـال :

يتم استحصال النيترازيبام بطريقة استحصال الديازيبام نفسها ، حيث تستبدل في المادة الاولية المجموعة النترية(NO_2) بالكلور (Cl) :



Nitrazepam

الصفـات :

الفيزيائيـة :

مسحوق بلوري بلون اصفر ، عديم الرائحة والطعم • لا ينحل في المـاء ، قليل الانحلال في المذيبات العضوية • ينصهر بدرجة (٢٢٦ ــ ٢٣٠)° • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الكيميائيـة :

١ ــ يعطي محلول النيترازيبام في الغول الايتيلي لونا اصفر مباشـرة لا يعطيه الكلورديازيبوكسيد أو الديازيبام •

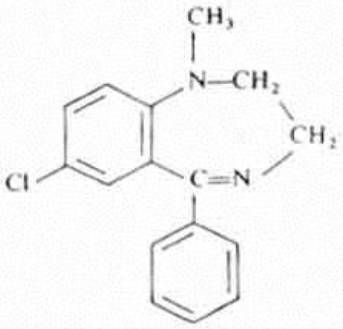
٢ ــ يتفكك النيرازيبام بعد المعالجة مع حمض كلور الماء المركز بدرجـة الغليان ليعطي مشتقا امينيا عطريا حيث يعطى هذا الاخير تفاعل الديأزة في مرحلة لاحقة •

الاستعمـــال :

يعد النيترازيبام أول المشتقات النترية من سلسلة مركبات البنزو دي آزيبين. ويتميز هذا المركب عن المركبات السابقة بتأثيره المنوم . فهو يحافظ ويحمي الآلية الطبيعية للنوم ضد الاضطرابات والانفعالات النفسية والعاطفية . يعطى بمقـدار (٥ر٢ ــ ٥) ملغراما قبل النوم . وان استعماله الطويل يمكن أن يسبب الادمان.

ميـــدازيبـــام Medazepam

(Nobrium)

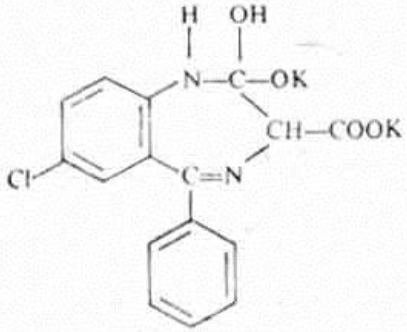


Médazépam
Nobrium

يتمتع الميدازيبام بتأثير مشابـــه لتأثير الـــديازيبام كمضاد للشعور بالقلق النفسي ، ويتميز بتأثيره النوعي في الاضطرابات العضويـــة الناجمة عـــن القلق يستعمل في كل حالات القلق واعراضها القلبية الوعائية والتنفسية ويعطى بمقدار (١٠ ــ ٢٠) ملغراما في اليوم للبالغين .

كلورازيبات مضاعف البوتاسيوم Clorazepate dipotassique

(Tranxen)



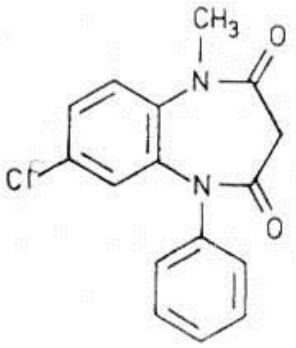
Clorazépate
dipotassique
Tranxène

الاستعمـــال :

يتميز هذا المركب بتأثيره المضاد للقلق والذي لا يولـد الشعور بالنعاس ، وليس له تأثير في الانعكاسات الوظيفية الفيزيائية لدى استعماله • يستعمل في كل حالات القلق النفسي ويعطى بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغراما في اليوم •

كلوبـا زام Clobazam

(Urbanyl)



Clobazam

يختلف هـذا المركب عن المركبات السابقـة بأنـه من مشتقات البنزو دي ازيبين ــ ١ ، ٥ • وقد أدخل حديثا في المداواة •

يستعمل في حالات القلق النفسي عند الاطفال والشيوخ لانه يتمتع بتأثير سريع وطويل المدة ويعطى بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغراما عن طريق الفم في اليوم •

□ □ □

مضـــادات الـــذهـــان

Neuroleptiques = Antipsychotics

تشمل هذه الزمرة المشتقات التالية :

١ ــ مشتقات الفينوتيازين
ــ ذات سلسلة جانبية الكيلية امينية •

ـ ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيرازين •
ـ ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيريدين •

٢ ـ مشتقات البوتيروفينون butyrophénones .

٣ ـ مشتقات مختلفـة •

١ ـ مشتقـات الفينوتيازيـن

علاقـة البنية ـ التأثير :

برزت العلاقة بين مضادات الهيستامين ومضادات الذهان من خلال الدراسة الاولية لمضادات الهيستامين التي أبـدت فعالية منومـة جيدة ، وقد عدّت هذه الفعالية في أول الامر كأنها من الاعراض الثانوية الى جانب التأثير الرئيسي المضاد للهيستامين • ثم ظهر أنه من الممكن الاستفادة من هذه الفعالية الثانوية وتطويرهـا من خلال اجراء التعديلات الكيميائيـة في بنية مشتقات الفينوتيازيـن مضادات الهيستامـين •

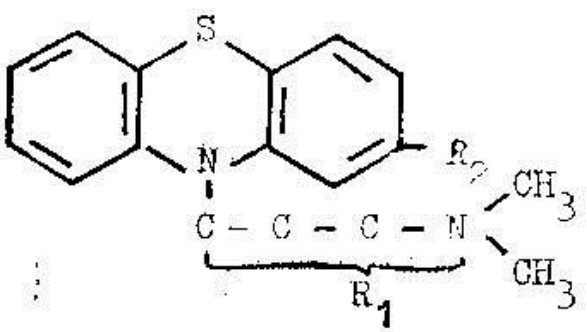
وبنتيجة الدراسة وجد ان المركبات المضادة للذهان تتميز بـ :

١ ـ وجود سلسلة جانبية أمينية من نوع غاما ـ دي ميتيل امينو بروبيل (أي وجود ثلاثة فحوم بين آزوت حلقة الفينوتيازين وآزوت السلسلة) ، وفي أغلب الاحيان تكون مجموعة الدي ميتيل امين موجودة في بنية حلقة غـير متجانسة كالبيبيرازين أو البيبيريدين •

٢ ـ وجود جذر متبادل على نواة الفينوتيازين في الموضع رقم (٣) •

١ ـ سلسلة البروبيل امين Propylamine :

البنيـه العامـة :

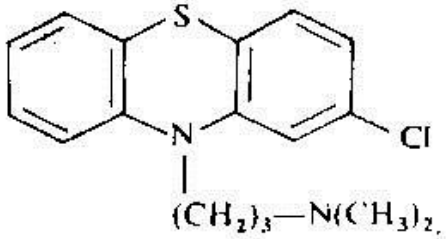


المركبات الرئيسة

	R_1	R_2	
til)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	Cl	C
pazine)	"	$-O-CH_3$	N
gicil)	"	$-CO-CH_3$	A
	"	$-CF_3$	T
ralène)	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	$-H$	A
	"	$-S-CH_3$	N

الكلوربرومازين Chlorpromazine

(Largactil)



Largactil-Chlorpromazine

الصفـات :

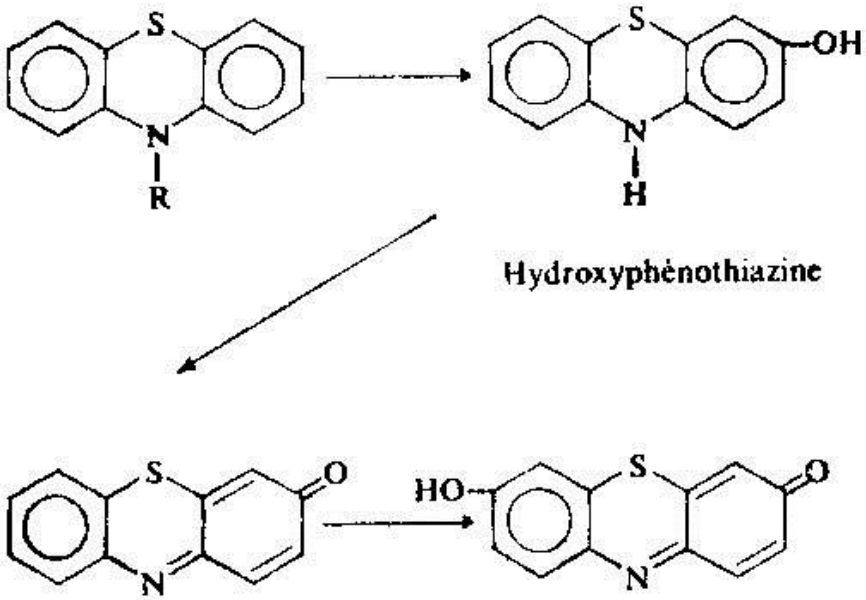
الفيزيائيـة :

كلوريدرات الكلوربرومازين عبارة عن مسحوق مبلور ابيض ، مر الطعم ينحل في الماء والغول والكلوروفورم ولا ينحل في الايتير • يتخرب بتأثير النور ويتلون باللون الوردي •

الكيميائيـة : تعطي مشتقات الفينوتيازين بشكل عام التفاعلات التالية :

تفاعل نواة الفينوتيازيـن :

تتأكسد نواة الفينوتيازين وتعطي مركبات مختلفة حسب قوة العامل المؤكسد ، فيتكون بالتتابع هيدروكسي فينوتيازين ، فينوتيازون (كينون ـ ايمين) ثم تيونول Thionol ذو اللون الأحمر :



Hydroxyphénothiazine

Phénothiazone
فينوتيازون

Thionol
تيونول (أحمر)

فاذا اذيب مركب الفينوتيازين في حمض الكبريت يتشكل لون أصفر محمر وعند اضافة قليل من ثاني كرومات البوتاس يتحول اللون الى الاحمر • واذا اضيف الى المحلول المائي للمركب قليل من حمض الازوت يتلون السائل باللون الاحمر واذا سخن المزيج فيتشكل راسب أحمر •

تفاعل السلسلة الامينية :

تعطي مشتقات الفينوتيازين ذات السلسلة الامينية الالكيلية راسبا مبلورا مع حمض المر ، يستفاد من درجة انصهاره في تعيين ذاتية المركب المفحوص •

الحلمهة Hydrolyse :

تتحلمه مشتقات الفينوتيازين بتأثير الحموض ، وتعطي نواة الفينوتيازين والسلسلة الجانبية •

المعايرة :

تعاير املاح مشتقات الفينوتيازين بشكل عام في وسط لا مائي Non-acqueux . تسلك كلوريدرات الكلوربرومازين سلوك الأسس وحيدة المعادل (لا يبدي آزوت نواة الفينوتيازين خواص قلوية في هذه المعايرة) •

الاستعمال :

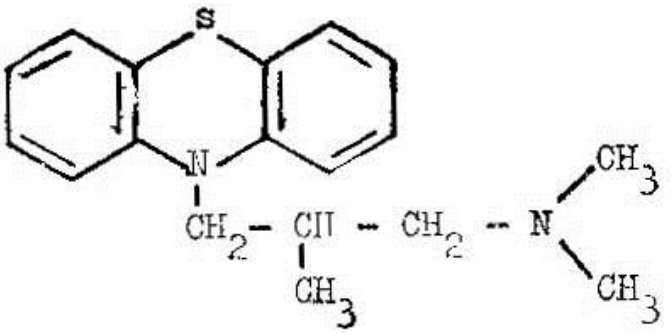
يعد الكلوربرومازين المركب الرئيسي من زمرة مضادات الذهان neuroleptique • يستعمل في طب الامراض النفسية psychiatrie مركنا في الذهانات psychoses والتشنجات المختلفة •

يستعمل أيضا في الجراحة لتحضير التخدير وللوقاية من الصدمات الجراحية•

يعطى بمقدار (٢٥ ــ ١٥٠) ملغراما يوميا بطريق الفم أو الحقن بالعضل أو بشكل تحاميل • يمكن ان يسبب احيانا اعراضا ثانوية لدى المعالجين به كالنعاس، جفاف القم ، خفقان القلب ، ويمكن ان يحدث تغيرات في الصيغة الدموية وبعض الاندفاعات الجلدية •

اليميازيـن Alimêmazine **أو التريميبرازيـن** Trimeprazine

(Théralène)



يستعمل بشكل ملح طرطرات .

يتمتع الاليميمازيـن أو التريميبرازين بخواص دوائية متوسطة بين خواص البروميتازين (مضاد هيستامين) وخواص الكلوربرومازين . وذلك نظرا لعـدم احتواء بنيته على أي متبادل على الفحم (٣) .

يتميز الاليميمازين بتأثير مضـاد للهيستامين أقوى من تأثـير البروميتازين ويبـدي في الوقت نفسه تأثيرا مهـدئا للجملة العصبية المركزيـة مشابها لتأثير الكلوربرومازيـن .

يستعمل مضادا للتحسس (مضادا للحكة بشكل رئيسي) ومضادا للسعـال ومنوما قبل العمليات الجراحية (بخاصة عند الاطفال) .

يعطى بمقدار (١٠ ــ ٥٠) ملغراما في اليوم للبالغين و (٧٫٥ ــ ١٠)ملغراما للاطفال عن طريق الفم أو حقنا في العضل أو بشكل تحاميل .

٢ ــ سلسلة البيبيرازيـن

ترتبط نواة الفينوتيازين مع سلسلة جانبية تحوي نواة البيبيرازين ، وتتميز مركبات هذه السلسلة بالتأثيرات الفارمكولوجية التالية :

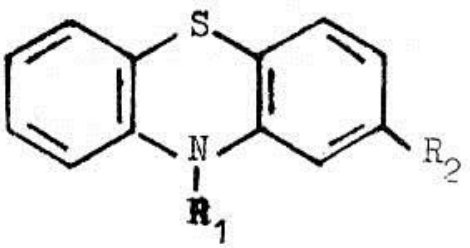
١ ــ تأثـيرات مضادة للـذهان يتغلب فيهـا التأثـير المضـاد للشعور بالقلق Anxiolytique .

٢ ــ تأثير قوي مضاد للقيء Antiémitique .

٢ ــ ان التأثيرات الجانبيــة كالنعــاس وهبــوط الضغط التي تسببها مشتقات الفينوتيازين بشكل عام تكون في مركبات هذه السلسلة خفيفة .

يبين الجدول التالي بعض مشتقات الفينوتيازين ذات السلسلة البيبيرازينية .

لبنيــه العامــة :

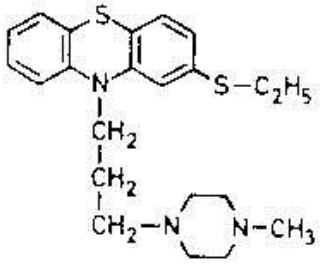


المركبــات الرئيسة

الاسم	R_2	R_1	الملح المستعمل
Prochlorpém	$-Cl$	$(CH_2-)_3-N\bigcirc N-CH_3$	Maléate (Témentil)
Trifluopérazi	$-CF_3$	"	Chlorhydrate (Terfluzine)
Thiéthylpéra	$-S-C_2H_5$	"	Maléate (Torécan)
Perphénazine	$-Cl$	$-(CH_2)_3-N\bigcirc N-(CH_2)_2-OH$	(Trilifan)
Dixyrazine	H	$-(CH_2)_3-N\bigcirc N-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$	(Esucos)

تي ايتيل بيرازين Thiethylperazine

(Torecan)

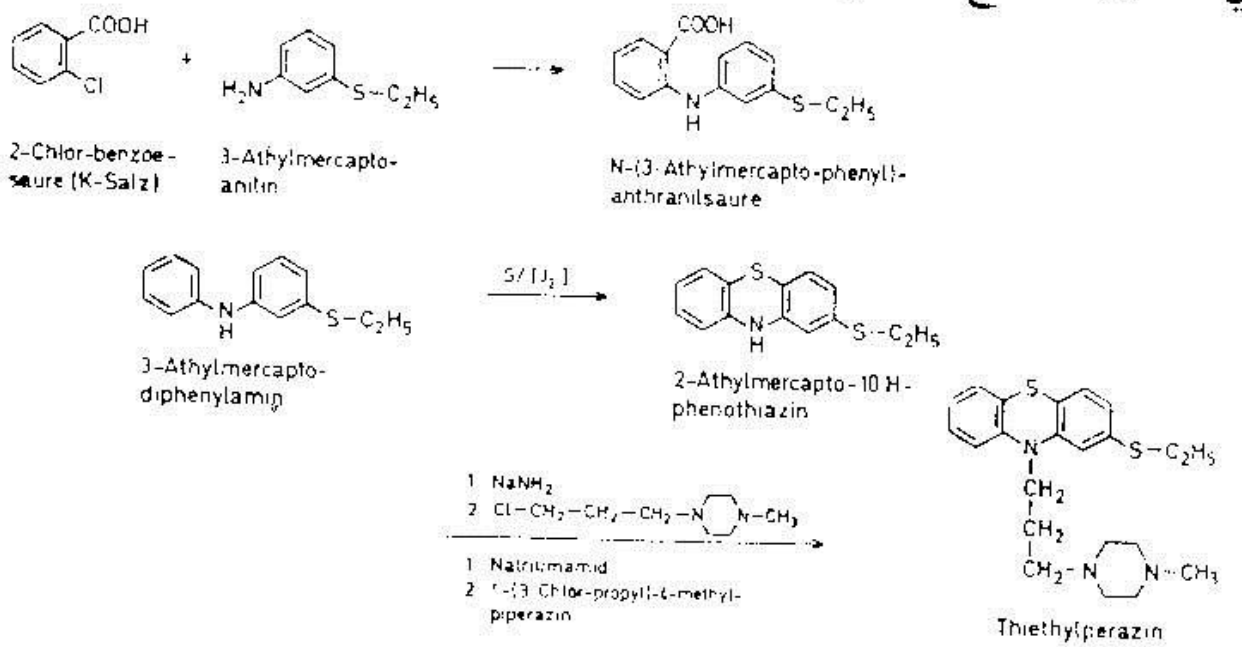


يستعمل بشكل ملح ماليات .

الاستحصـــال :

يتم استحصال تي ايتيل بيرازين ابتداء من معالجة حمض كلورو ــ ٢ الجاوي مع ايتيل ميركابتو ــ ٣ أنيلين فيتشكل مشتق لحمض الانترانيليك • يعرض هذا المشتق للحرارة بغيـــة نزع جذر الكاربوكسيل بشكل غـــاز ثاني اوكسيد الفحم فيتشكل مشتق الدي فينيل امين • يعالج هذا المشتق مع الكبريت فتتشكل نواة الفينوتيازين المتبادلة مع جذر ايتيل ميركاتبو في الموضع (ــ ٣) •

بغية ادخال سلسلة البيبيرازين على الازوت يعالـــج المشتق الفينوتيازيني السابق مع مركب (كلورو ــ ٣ بروبيل) ــ ١ ميتيل ــ ٤ بيبيرازين بوجود اميدور الصوديوم فيتشكل تي ايتيل بيرازين • ثم يحضر الملح ماليات بالطرق المعروفـــة في تحضير الاملاح العضوية •



الصفـات :

ماليات تي ايتيل بيرازين عبارة عن حثيرات أو مسحوق أبيض ضارب الـى الاصفر ، ذو رائحة كبريتية خفيفة وطعم مر ، قليل الانحلال جدا في الماء ، قليل الانحلال في الغول الايتيلي وينحل بصورة اكثر في الغول الميتيلي ، لا ينحل في الكلوروفورم ولا في الايتر • تفاعل محلوله المائي المشبع يعطي درجـة حموضة (PH) بحدود (٢ر٨ ــ ٣ر٨) • يحفظ في أوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الاستعمـال :

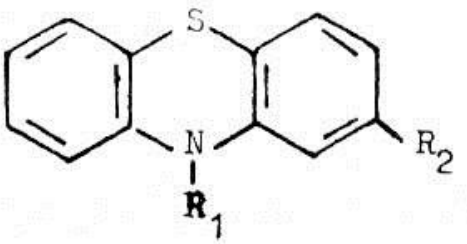
يتمتع تي ايتيل بيرازين بالتأثيرات الدوائية للكلوربرومازين ، يستعمل بشكل خاص مضادا للغثيان والقيء والـدوار • يعطى بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغراما في اليوم عن طريق الفم أو بشكل تحاميل للبالغين ولا ينصح باعطائه للاطفال •

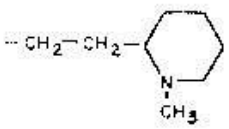
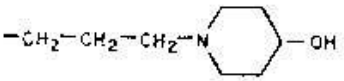
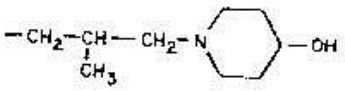
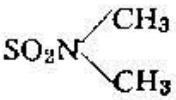
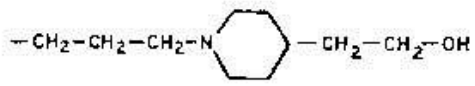
٣ ــ سلسلة البيبيريـدين

علاقة البنية ــ التأثير :

يلاحظ في بنية هذه السلسلة من المركبات أنه قد تم الحفاظ على وجود ثلاثة فحوم بين ازوت نواة الفينوتيازيـن وآزوت السلسلة الالكيلية الامينية الجانبية انما ادخل هذا الآزوت في بنية حلقة غير متجانسة هي هنا البيبيريدين •

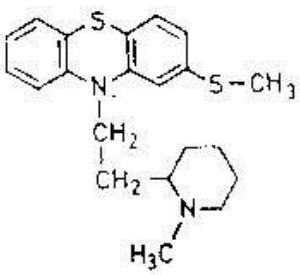
البنيـة العامـة :



الاسم	R_2	R_1 المركب المستعمل
تيورايدازين Thioridazine	SCH_3	
بيريسيازين Periciazine	CN	
بيريميتازين Périmétazine	OCH_3	
بيبوتازين Pipotazine		

تيوريدازين Thioridazine

(Metleril)



يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الصفات :

مسحوق بلوري ابيض أو أبيض مصفر ، ذو رائحة خفيفة وطعم مر شديد •

ينحل في الماء والغول والكلوروفورم ، لا ينحل في الايتر • يعطى محلوله المائي المشبع درجة حموضة (PH) بحدود (٥ر٤ ــ ٢ر٥) • يحفظ في اوعية مغلقة بعيدا عن الضوء •

الاستعمال :

يستعمل التيوريدازين في مواضع استعمال الكلوربرومازين ولكن فعاليته المضادة للقيء ضعيفة •

يستعمل مضادا للذهان في الطب النفسي ويعطى بمقدار (١٠٠ــ٣٠٠)ملغرام في اليوم ويمكن ان يصل المقدار الى (٨٠٠) ملغرام في اليوم في الحالات الشديدة • ويستعمل بمقدار أقل في حالات القلق والتوتر العصبي النفسي •

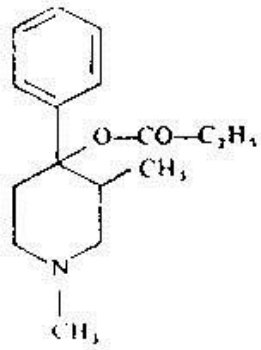
٢ ــ مشتقات البوتيروفينون

Buterophénones

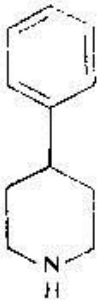
علاقة البنية ــ التأثير :

يعد البوتيروفينون المماثل الاعلى Homoloque superieur لمركب الاسيتوفينون الذي استعمل فيما مضى لأجل خواصه المنومة • وقد استعملت بعض مشتقاته في المداواة مثل فلوروبوتيروفينون الذي ابدى خواص منومة ومهدئة •

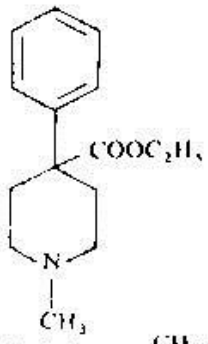
اما مشتقات البوتيروفينون المضادة للذهان فقد تم الحصول عليها في اثناء دراسة علاقة البنية ــ التأثير لمسكنات الألم المركزية الاصطناعية المشابهة للبيتيدين حيث تتمتع هذه المركبات بفعالية دوائية مشابهة لمشتقات الفينوتيازين المضادة للذهان وذلك رغم استعمالها بمقدار أقل من مقدار مشتقات الفينوتيازين :



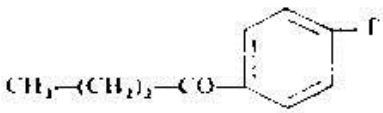
a-Prodine



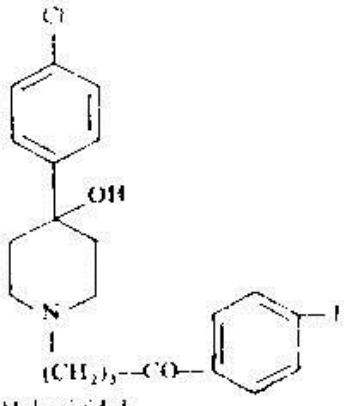
y-phényl pipéridine



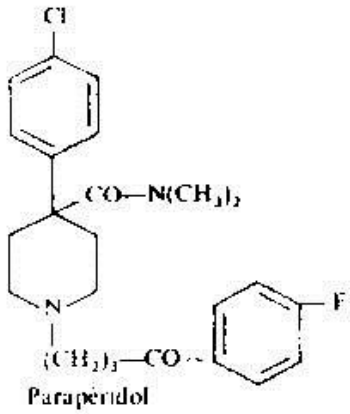
Pethidine
(Dolosal)



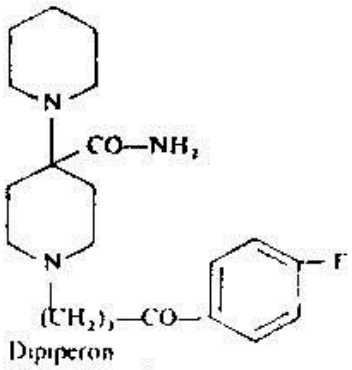
Fluorobutyrophénone



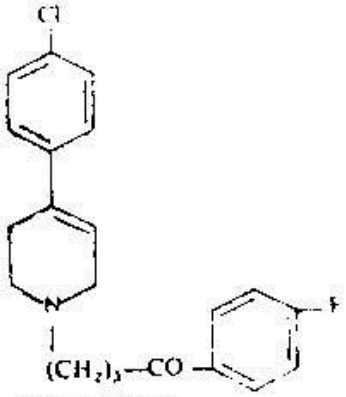
Halopéridol



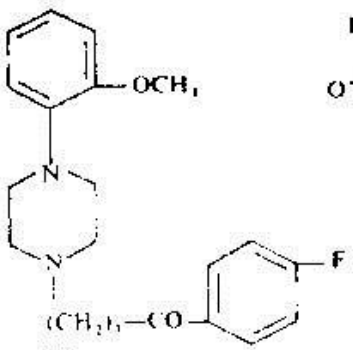
Parapéridol



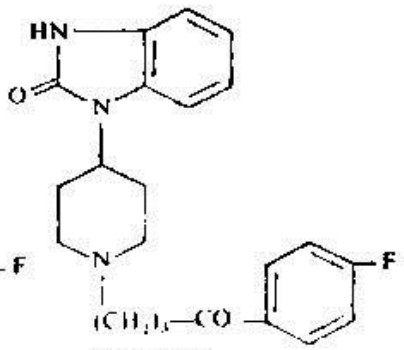
Dipiperon
Floropipamide



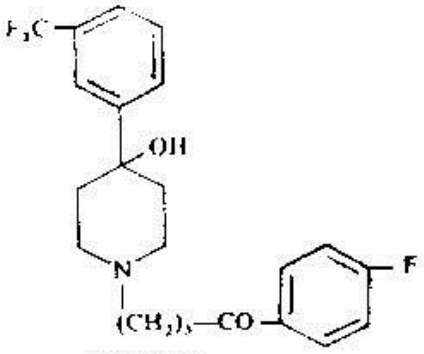
Phénopéridone



Haloanisone
Sedalande
Fluanisone

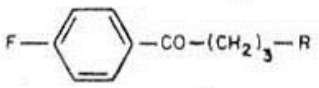


Benpéridol
Frénactil

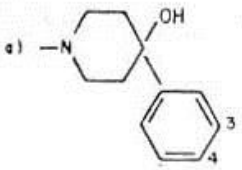


Tripéridol

أما المركبات الرئيسة من مشتقات البوتيروفينون المضادة للذهان فهي مدرجة في اللوحة التالية :



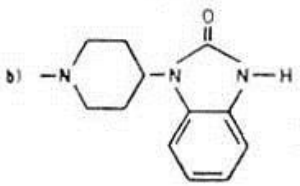
butyrophénones neuroleptiques



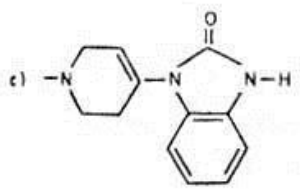
Cl en 4 — halopéridol (Haldol*)

CF_3 en 3 — triflupéridol (Tripéridol*)

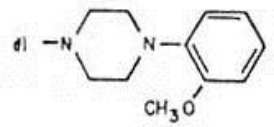
CH_3 en 4 — mopérone (Sédalium*)



benpéridol (Frénactil*)

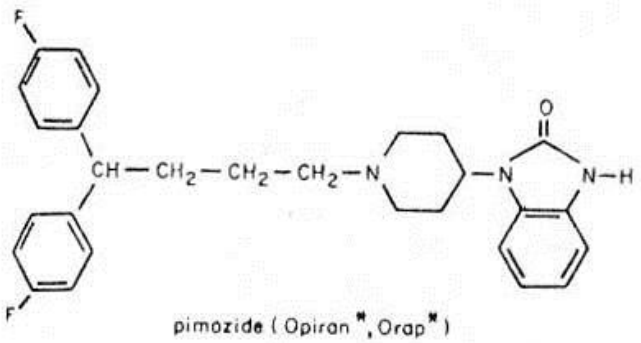


dropéridol (Droleptan*)



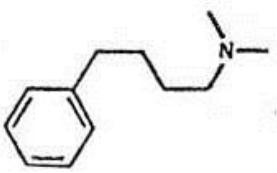
fluanisone (Sédalande*)

وكذلك نجد ان مركب البيمازيد Pimazide يمكن أن يعد ايضا من مشتقات البوتيروفينون :



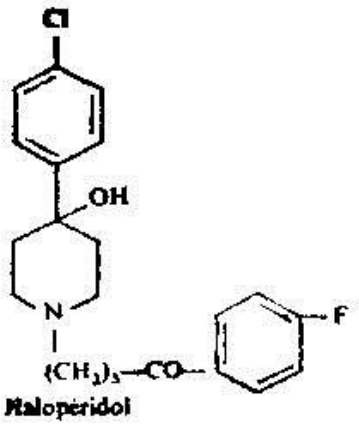
pimozide (Opiran*, Orap*)

ان مقارنة بنية المركب بيمازيد مع المركبات السابقة تؤدي الى الاستنتاج بأن الجزء الفعال في هذه المركبات هو : امينوبوتيربل فينيل ، أي وجود أربعة فحوم بين حلقة الفينيل وذرة الآزوت في البيبيريدين :



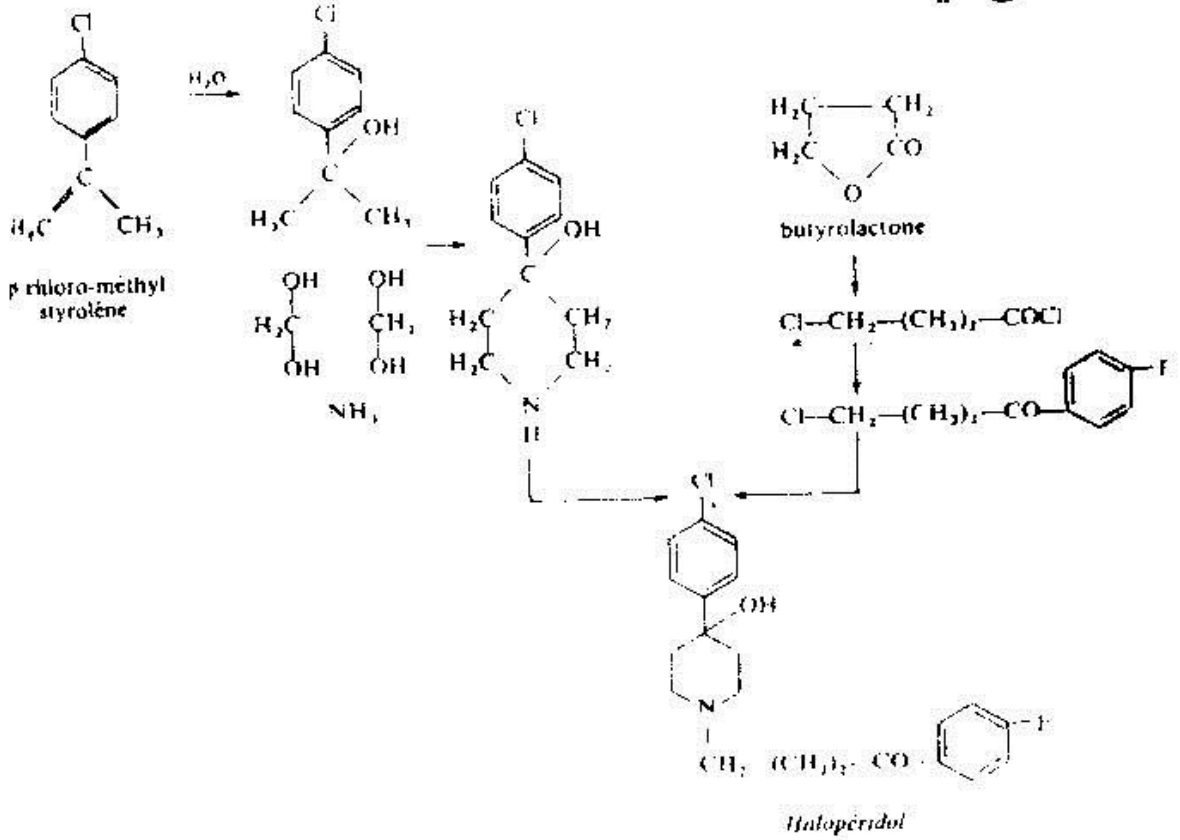
وهكذا فاننا نجد هذه البنية في كل المركبات المضادة للذهـان والمشتقة من البوتيروفينون .

الهـالـويريـدول (Haldol) Halopéridol



الاستحصـال :

يتم استحصال الهالوبيريدول ابتداء من معالجة باراكلوروميتيل ستيرولين كما هو موضح في المعادلات التالية :



الصفـات :

مسحوق ابيض مصفر ، أو بلورات عديمة اللون والطعم ، لا ينحل في الماء ، قليل الانحلال في الغول ، ينحل في المذيبات العضوية •

الاستعمـال :

يتميز الهالوبيريدول بتأثير مضاد للذهان Psychose قوي جدا • كل (٢) ملغ منه تعطي تأثيرا معـادلا لتأثير (١٠٠) ملغ من الكلوربرومـازين • يستعمل في الاضطرابات النفسية الحادة والذهان العصبي العاطفي وفي حالة انفصام الشخصية ويعطى بمقدار (١ ــ ٥) ملغ في اليوم عن طريـق الفم ، ويمكن زيادة المقـدار في حالات خاصة ، ويعطى ايضا عن طريق الحقن •

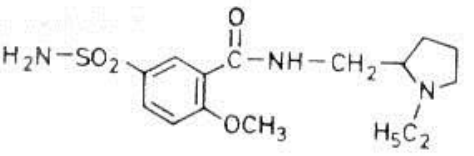
ينصح بعدم اعطاء الهالوبيريدول لدى المرضى الـذين يستعملون امـلاح الليثيوم •

٣ ــ مركبات مختلفة

تشمل مضادات الذهان ايضا بعض المركبات ذات البنية المختلفة عن مشتقات الفينوتيازين والبوتيروفينون • نذكر هنا بعض هذه المركبات :

سـولبيريـد Sulpiride

(Dogmatil)



الاستعمـال :

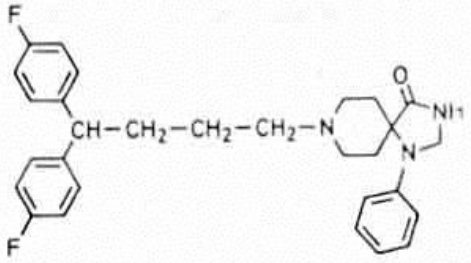
يتمتع السولبيريد بتأثيرات الكلوربرومازين المضادة للذهان ، ويتميز ايضا بتأثير واضح كمضاد للقيء وكمثبط لافرازات المعدة •

يستعمل في معالجة الذهان الحاد والذهان الهوسي وانفصام الشخصيه ويعطى في بداية العلاج بمقدار (٦٠٠ ــ ٨٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم أو الحقن العضلي ثم يزداد المقدار حتى (١ر٥ ــ ١ر٦) غرامات في اليوم موزعة على عدة جرعات ثم ينقص المقدار بالتدريج •

يستعمل السولبيريد أيضا في معالجة القرحة المعدية والاثنى عشرية بمقدار أقل بحدود (١٠٠ ــ ٣٠٠) ملغ في اليوم • ويستعمل ايضا بمقدار (١٠٠ــ٢٠٠)ملغ في اليوم في معالجة العصابات Neuroses وألم الشقيقة (بخاصة ذي المنشأ الهضمي) والتشنجات المعوية •

فلوسبيريلين Fluspirilen

(Imap) (Redeptin)



البنيـة :

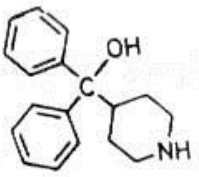
الفلوسبيريلين من مشتقات الدي فينيل بوتيل بيبيريدين ويمكن عده من مشابهات مشتقات البوتيروفينون •

الاستعمـال :

الفلوسبيريلين من مضادات الذهان المستعملة في معالجة انفصام الشخصية ويعطى بمقدار (٢ ــ ٨) ملغرامات حقنا في العضل اسبوعيا •

ازاسيكلونـــول Azacyclonol

(Frenquel)



البنيـــة :

الازاسيكلونول من مشتقات البنزيدرول وهو أحد مماكبات مركب (Pipradol) المنبه للجملة العصبية المركزية • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستعمـــال :

يتميز الازاسيكلونول بتأثير مثبط للجملة العصبية المركزية لـــدى الانسان والفأر وبتأثير منبه للجملة العصبية المركزية لدى الكلب والقط •

يستعمل في المداواة في معالجة الذهان العصبي الحاد للمدمنين على الكحول، والذهان الهوسي وانفصام الشخصية المزمن والحاد ويعطى بمقدار(١٠٠ــ٢٠٠)ملغ في اليوم عن طريق الفم •

المنشطات النفسية Psycho Analeptiques

لمحة عامة :

تصنف المنشطات النفسية من وجهة نظر فارمكولوجية الى :

١ ـ منبهات عامة مثل الامفيتامين أو زمرة امينات التنبيه Amines de réveil .

٢ ـ منبهات الامزجة Stimulant de l'humeur .

٣ ـ منشطات مختلفة (كافئين ـ فيتامين C ، بعض مشتقات حمض الفوسفور••)

سنهتم هنا بدراسة منبهات الأمزجة Stimulant de l'humeur بشكل خاص . فالمنشطات النفسية من هذه الزمرة هي الأدوية القادرة على تحسين الحالة النفسية العامة وتدعى مضادات الاكتئاب Anti dépresseurs حيث نميز سلسلتين من هذه المركبات :

١ ـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من مشتقات الدي بنزوآزيبين (من نموذج الايميبرامين) ومن مشتقات الدي بنزوسيكلوهيبتاديين (من نموذج الاميتريبتيلين) وايزوستيراتها المختلفة .

٢ ـ مثبطات إنظيم المونو امينواوكسيداز I.M.A.O

١ ـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

Anti dépresseurs tricycliques

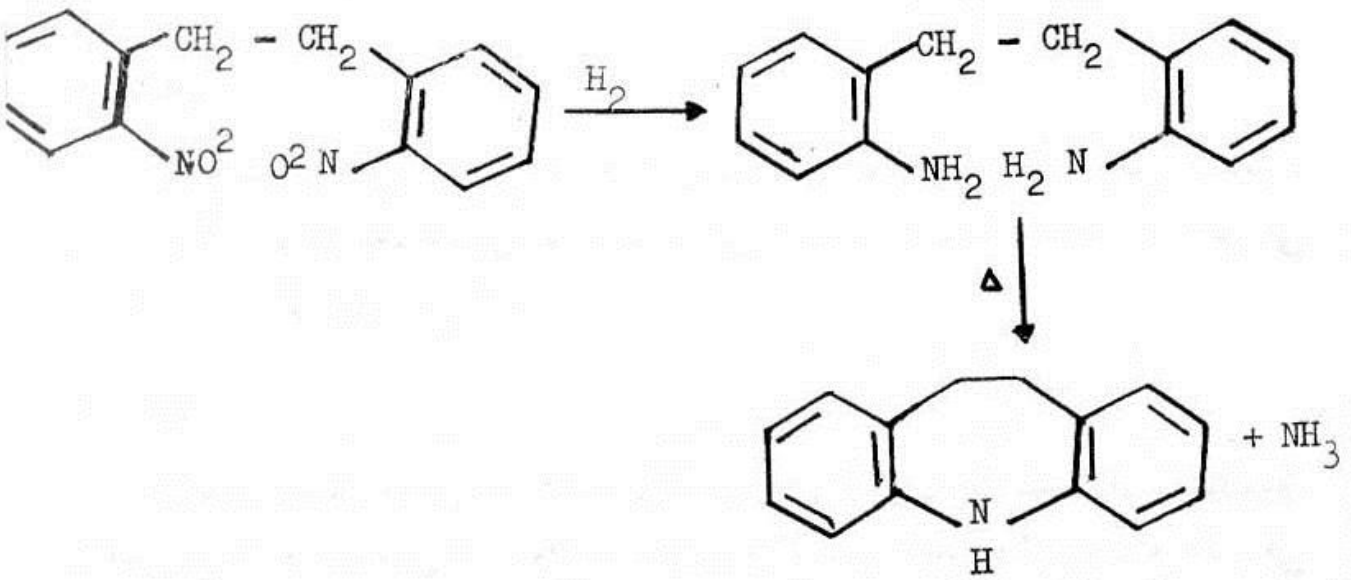
آ ـ مشتقات الدي بنزوآزيبين Dibenzoazepines :

وهي من مشتقات الايمينودي بانزيل Iminodibenzyle الناتجة من اتحاد حلقتي بنزين مع نواة سباعية مهدرجة جزئيا .

الاستحصـــال :

يستحصل على مشتقات الدي بنزوازيبين المضادة للاكتئاب بالطريقة العامـة التاليـة :

١ ــ يتم الحصول اولا على نواة الايمينودي بانزيل ، وذلـك ابتداء مـن مركب اورتواورتودي نترو مضاعف البنزيل الذي يرجـع الى المشتق اورتواورتو دي امينو مضاعف البنزيل ، ثم تتم عملية الحلقنة بتأثير الحرارة :

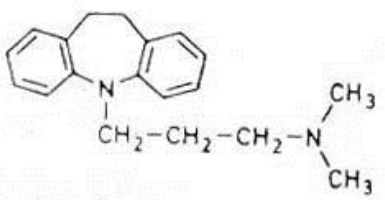


ايمينو دي بانزيل

٢ ــ ادخال السلسلة الجانبية على آزوت الايمينو دي بانزيل ، ويتم ذلك بمعالجة هذه النواة مع مشتقات هالوجينية للسلسلة الامينية الجانبية المميزة للمركب الذي يراد الحصول عليه .

المركبـات الـرئيسة

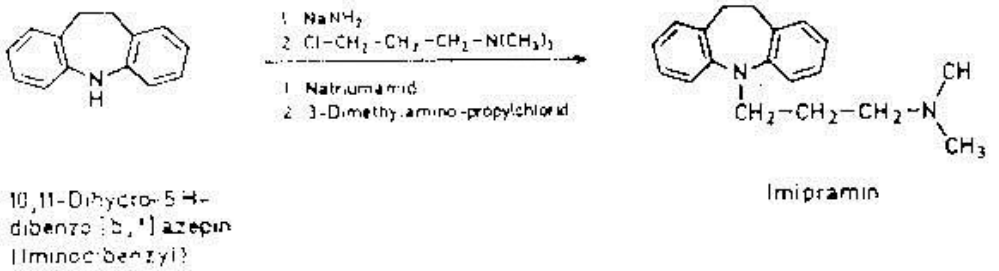
ايميبرامين Imipramine (Tofranil)



يستعمل بشكل ملح كلوريدرات .

الاستحصـــال :

تعالج المادة الاولية المحضرة بالطريقة العامة السابقة : الايمينودي بانزيل مع الدي ميتيل أمينو ــ ٣ كلور بروبيل بوجود اميدور الصوديوم :



10,11-Dihydro-5 H-dibenzo [b, f] azepin (Iminodibenzyl)

Imipramin

الصفـــات :

كلوريدرات الايميبرامين عبارة عن مسحوق بلون أبيض أو أبيض مصفر ، عديم الرائحة ، ذو طعم محرق ثم يترك عـلى اللسان احساسا بالخدر • ينحل في الماء والغول ـ لا ينحل في الايتر •

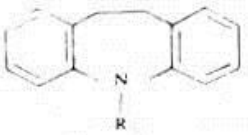
الاستعمـــال :

الايميبرامـين مـن مضادات الاكتئاب ذو التأثير والاستعمـال المشابهين للاميتريبتيلين • يستعمل في معالجة حالات الاكتئاب العامة والخمود ويعطى في بداية المعالجة بمقـدار خفيف (٢٥ ــ ٧٥) ملغ ثم يزداد المقـدار تدريجيا حتى (٣٠٠) ملغ اذا لزم الأمر •

يستعمل ايضا الايميبرامين في معالجة بـول الفراش (سلس البول الليلي) Enurès لدى الاطفال ما فوق عمر (١٢) سنة ويعطى بمقدار (٥٠) ملغ قبل النوم ، مع ملاحظة ان استعمال الايميبرامين لأجل هـذه الغايـة هو قيد المناقشة والبحث وغير متفق عليه بشكل عـام •

يجب وضع المريض المعالج بالايميبرامين قيد المراقبة المشددة من قبل الطبيب المعالـج •

يستعمل في المـداواة حاليا بعض مشتقات الايميبرامين التي لا تختلف عن بعضها إلا بطبيعة السلسلة الجانبية :

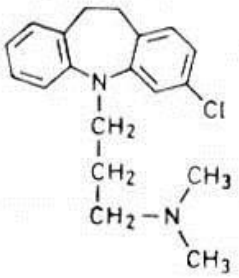


R = $-(CH_2)_3NH-CH_3$ Pertofran-Desipramine

R = $-CH_2-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-CH_2-N(CH_3)_2$ Surmontil Trimipramine

كلوميبرامين Clomipramine

(Anafranil)



يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

يملك الكلوميبرامين بنية كيميائية مشابهة لبنية الايميبرامين من جهة ولبنية الكلوربرومازين من جهة ثانية •

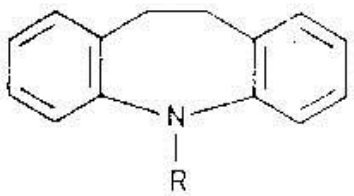
يستعمل الكلوميبرامين في معالجة حالات الاكتئاب العامة ويعطى بمقدار (٣٠ ــ ٧٥) ملغ في اليوم عن طريق الفم • ويمكن ان يعطى ايضا عن طريق الحقن الوريدي مع المصل الفيزيولوجي •

ب ــ مشتقات دي بنزو سيكلو هيبتاديين Dibenzocycloheptadiènes :

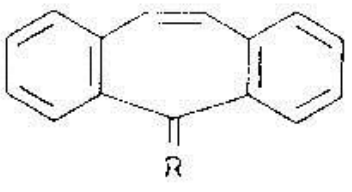
علاقة البنية ــ التأثير :

لقد ادخلت مشتقات الدي بنزو سيكلوهيبتاديين في المداواة بعد دراسة منهجية لعلاقة البنية ــ التأثير ابتداء من بنية الدي بنزوآزيبين المضادة للذهان • لقد تم في هذه الدراسة استبدال المجموعات والوظائف الكيميائية المتعادلة فارمكولوجيا حسب قوانين Grimm ، وكذلك تم استبدال أو تغير السلسلة الالكيلية الامينية الجانبية : فعند استبدال المجموعة : ($>CH=$) بالمجموعة :

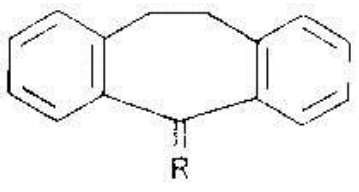
(-NH-) في بنية الدي بنزو ازيبين تم الحصول على مشتقات الدي بنزو سيكلو هيبتاتريين ، وعندما أشبع احد الروابط المضاعفة في نواة الازيبين لهذه المشتقات تم الحصول على مركبات الدي بنزو سيكلو هيبتاديين ، وذلك بالاسلوب نفسه الذي تم به الحصول على مركبات الايمينو دي بانزيل المضادة للاكتئاب ، وعند اضافة السلسلة الامينية الجانبية ظهرت الفعالية المضادة للاكتئاب التي تتمتع بها هذه المشتقات :



Dibenzo[b,f]azepine



Dibenzo[a,d]cycloheptatriene

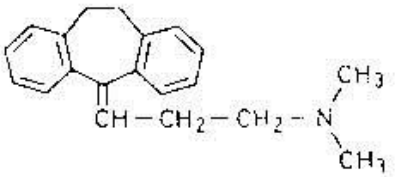


Dibenzo[a,d]cycloheptadiene

المركبات الرئيسة

اميتريبتيلين Amitriptyline

(Laroxyl) (Elavil) (Tryptizol)



يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الصفات :

كلوريدرات الاميتريبتيلين مسحوق بلوري أبيض اللون ، عديم الرائحة ، ذو طعم محرق ومر ويترك على اللسان احساسا بالخدر • ينحل في الماء والغول والخلون ، لا ينحل في الايتر •

الاستعمال :

يعد الاميتريبتيلين المركب النموذجي لمضادات الاكتئاب فهو يتمتع بتأثير

منشط للامزجة المرهقة ومهـدىء ومضاد للشعور بالقلق علما بأن آلية تأثيره غير معروفـة بالدقة .

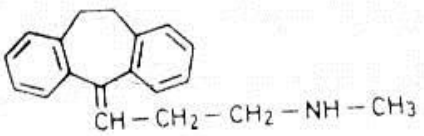
يستعمل الاميتريبتيلين في معالجة الاكتئاب النفسي وبشكل خاص ذي المنشأ الداخلي وفي معالجة حالات الشعور بالخجل الاجتماعي وعـدم التوازن النفسي ويعطى بمقدار (٧٥) ملغ في بداية المعالجة ثم يزداد المقدار حتى (١٥٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم ، ويمكن ان يعطى زرقا في الوريد أو في العضل . يستعمل ايضا في معالجة بول الفراش (سلس البول الليلي) عند الاطفال بعد عمر (٦) سنوات ويعطى بمقدار (١٠ ــ ٥٠) ملغ قبل النوم .

يسبب استعمال الاميتريبتيلين بعض الاعراض الجانبية الثانوية مثل الامساك احتباس البول ، اضطرابات عينية ، زيادة ضربات القلب ، والنعاس .

ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والدرق والكبـد . ويجب عـدم استعماله بالمشاركة مع مركبات IMAO أو مع مضادات الصرع .

نورتريبتيلين Nortriptyline

(Psychostyl) (Allegron)



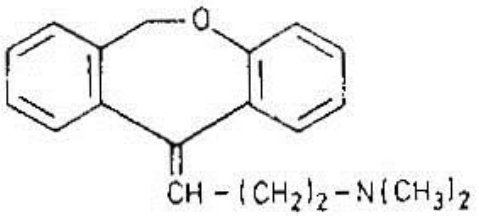
يستعمل بشكل ملح كلوريدرات .

يستعمل في مواضع استعمال الاميتريبتيلين ويتميز عنـه بتأثيره المهدىء الضعيف . يستعمل في حالات الاكتئاب والاضطرابات النفسية بشكل عام . وفي الاضطرابات المترافقة مع سن الاياس Menopause لدى النسـاء يعطى بمقـدار (١٠ ــ ٣٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم .

جـ ـ مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة :

دوكسيبين Doxepin

(Aponal) (Séniquan)



Doxepin

يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

البنيـــة :

يمكن اعتبار الدوكسيبين من ايزوستيرات الاميتريبتيلين حيث تم استبدال ذرة اوكسجين بمجموعـــة ($-CH_2-$) في نـــواة السيكلوهيبتاديـــين حسب مفهوم المجموعات المتعادلة فارمكولوجيا •

الصفـــات :

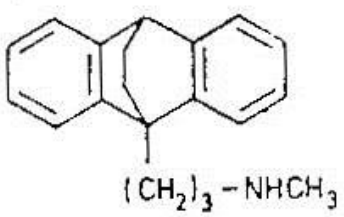
كلوريدرات الدوكسيبين مسحوق بلوري ابيض اللون ، ذو رائحـــة أمينية خفيفة ، ينحل في الماء والغول والكلوروفورم ، قليل الانحلال جدا في الايتر •

الاستعمـــال :

يستعمل مضادا للاكتئاب ويتميز بتأثيره المهدىء والمركن ويعطى في حالـــة الاكتئاب والعصاب والقلق بمقدار (٣٠ ـ ١٥٠) ملغ للبالغين •

مابروتيلين Maprotiline

(Ludiomil)



Maprotilin

يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

البنيـــة :

المابروتيلين من المركبات رباعية الحلقات المضادة للاكتئاب التي أدخلت حديثا في المداواة ويشتق من نواة دي بنزو بي سيكلو اوكتادين

Dibenzo-bicyclo-octadiene

الاستعمـــال :

يعد المابروتيلين من مضادات الاكتئاب الفعالـــة في الاضطرابات النفسية ، حيث ينشط الأمزجة المرهقة ويتميز بتأثيره المضاد للقلق والمهدىء • يعطى بمقدار (٥٠ ــ ١٥٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم ويمكن أن يعطى حقنا عن طريق الوريد مع المصل الفيزيولوجي •

يحظر استعماله مع مركبات I.M.A.O ويجب عـــدم تناول الكحول في اثناء الاستعمال • ولا يعطى في حالة قصور القلب والكلية والكبد •

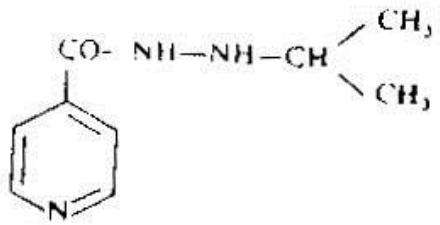
□ □ □

٢ ـ مثبطات إنظيم المونوامينواوكسيداز

inhibiteurs de la Mono-Amino-Oxydase (I.M.A.O)

ان المركب الاول من هـذه السلسلة هو الايبرونيازيد الـذي كان سبب اكتشاف مركبات I. M. A. O. •

الايبرونيازيـد (Marsilid) Iproniazide



Marsilid

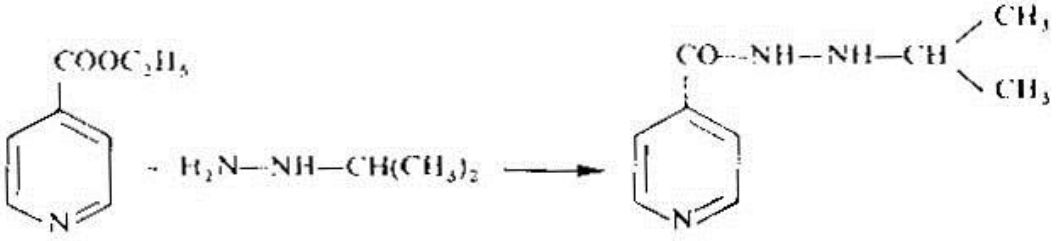
التركيب :

هو ايزونيكو تينوئيل ـ ١ ايزوبروبيل ـ ٢ هيدرازيـن ، يستعمل بشكل ملح فوسفات •

الاستحصـال :

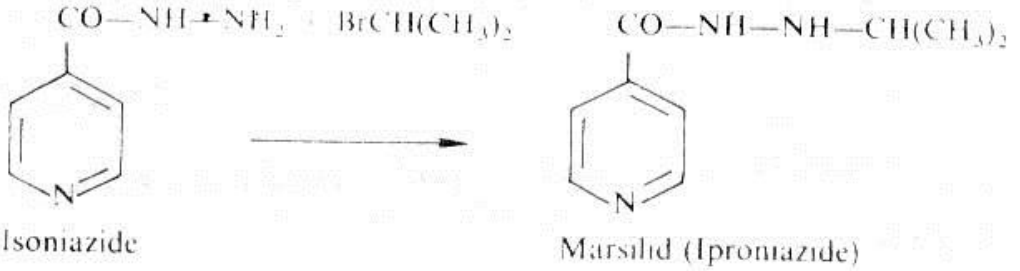
يستحصل الايزونيازيد بطرق كيميائية عده ، نذكر منها الطريقتين التاليتين :

١ ـ معالجة الايستر الايتيلي لحمض الايزونيكوتينيك مع ايزوبروبيل هيدرازين:



Marsilid

٢ ــ معالجة الايزونيازيد مع بروم الايزوبروبيل :



Isoniazide — Marsilid (Iproniazide)

الصفـات :

فوسفات الايبرونيازيد مسحوق بلوري أبيض اللون ، ينحل في الماء ، قليل الانحلال في الغول ، لا ينحل في الكلوروفورم ولا في الايتر .

اكتشاف الايبرونيازيـد :

لقد استعمل هذا المركب في المداواة بسبب تأثيراتـه المختلفة وعلى الشكل التالـي :

١ ــ مضاد للعصيات السلية : حيث تم اصطناعـه عـام (١٩٥١) لأجل امكانية استعماله في معالجة السل (مشابهة مع الايزونيازيد) ، واستعمل لهذا الغرض لفترة قصيرة . ثم أهمل هذا الاستعمال نظرا للتأثيرات الجانبية التي تظهر عند تناول المقدار الدوائي الصاد لعصيات كوخ (تنبيه مركزي ، سمية على الكبـد) .

٢ ــ ثم استعمل عام (١٩٥٢) مضادا للاكتئاب بمقدرا خفيف .

٣ ــ اكتشف ابتداء مـن عـام ١٩٥٧ تأثيره المسكن لألـم الخناق الصـدري Angine de poitrine وقد كان ذلك بطريق الصدفة .

الاستعمـال :

الايبرونيازيد هو احـد مثبطات انظيم المونوامينو اوكسيداز يستعمل حاليا لأجل تأثيره المحـدث للنشوة (الشبق) Euphorie والمضاد لـلاكتئاب في بعض الامراض العصبية النفسية ويعطى بمقدار (٢٥ ــ ١٠٠) ملغ باليوم .

ويستعمل أيضا مسكنا لالـم الخناق الصـدري في الحالات الحـادة عند

الضرورة القصوى وتحت الاشراف الطبي ، ويعطى بمقدار (١٠٠ ــ ١٥٠) ملغ باليوم في بداية العلاج ثم ينقص المقدار الى (٥٠ ــ ٢٥) ملغ باليوم .

مضادات الاستطباب :

الشيخوخة ، هبوط الضغط ، الصرع ، قصور الكبد والكلية .

مشابهات الايبرونيازيد

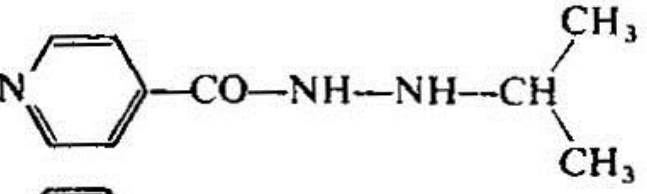
يمكن ان نميز ثلاث مجموعات بنيوية من مشابهات الايبرونيازيد هي :

١ ــ مجموعة الهيدرازينات Hydrazides

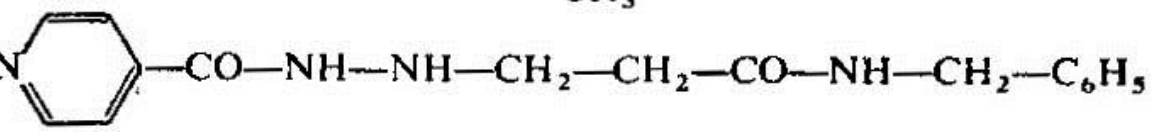
وتشمل المركبات التالية : نيلاميد ــ بيفازيد ــ بنسوكسين ــ ايبروكلوزيد ايزوكاربوكسازيد المدرجة فيما يلي :

I.M.A.O.

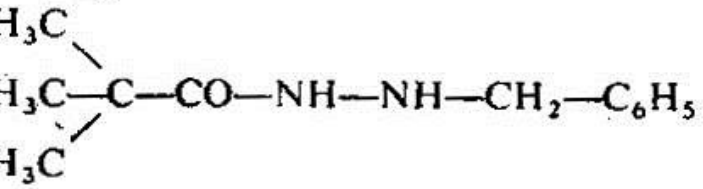
I. *Hydrazides*



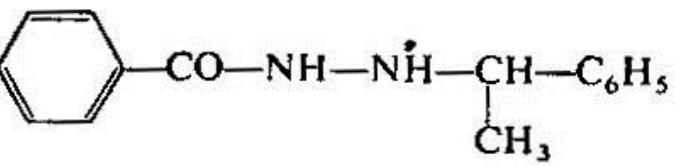
Iproniazide
Marsilid



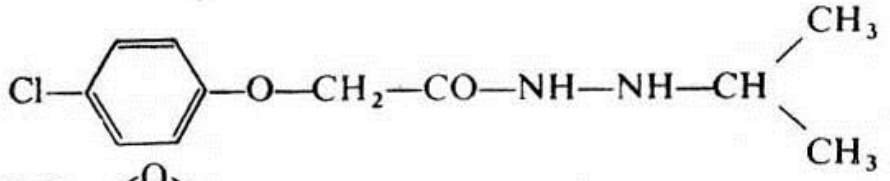
Nialamide-
Niamide



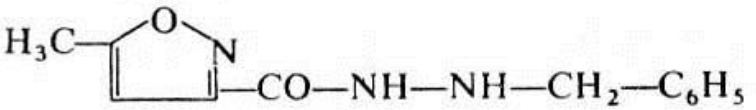
Pivazide-
Tersavide



Benmoxine
Neuralex



Iproclozide-
Sursum



Isocarboxazide-
Marplan

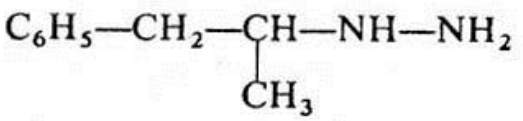
٢ ـ مجموعة مشتقات الهيدرازين Hydrazines

تلاحظ في بنية هذه المجموعة ان متبادلات الهيدرازين عبارة عن جذور الكيلية عطرية أو الكيلية وتشمل المركبات التالية :

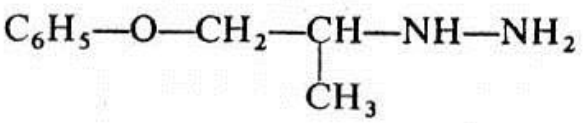
فينيلزين ـ فينيبرازين ـ فينوكسيبرازين ـ اوكتاموكسين التالية :

II. *Hydrazines*

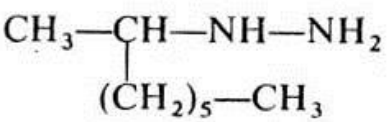
Phénelzine-
Nardelzine



Phéniprazine-
Catron



Phénoxyprazine-
Drazine

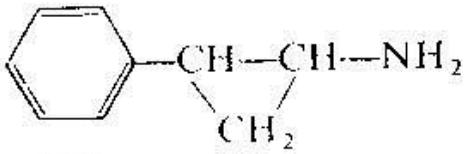


Octamoxine-
Ximaol-Nimaol

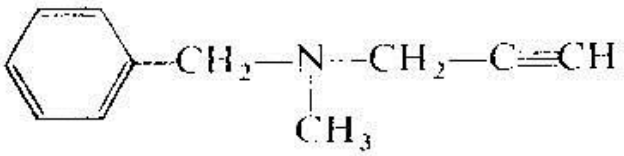
٣ ـ مجموعة الامينات Amines

هي مشتقات أمينية متبادلة مع جذور الكيلية عطرية وتشمل المركبات التالية :

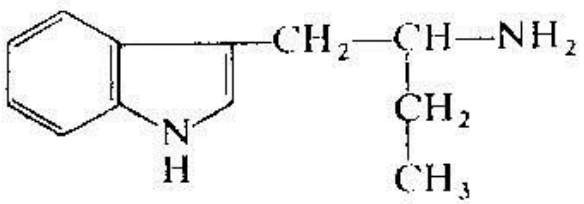
III. *Amines*



Tranylcypromine-Tylciprin



Pargyline-Eutonyl-Eudifror



Etryptamine-Monase

□ □ □