الباب الأول

مسكنات الالم ، خافضات الحرارة
ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

ANALGESIQUES, ANTI PYRETIQUES
ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIQUES

تشتمل زمرة مسكنات الألم وخافضات الحرارة بشكل رئيسي على الاسبيرين والفيناسيتين والبيراميدون وبعض المركبات الأخرى ذات القرابة البنيوية parenté structurale • ان التأثير المخفف أو المضاد للالم لافراد هذه الزمرة هو أقل شدة من تأثير المورفين ومشتقاته ، ومن أجل ذلك فقد اطلق عليها اسم « مسكنات الألم الخفيفة » Analgésiques mineurs ويجب مع ذلك ان لا يقلل من شأن التأثير الدوائي لهذه الزمرة من المركبات فهي من الزمر المستهلكة بالاطنان•

ان مسكنات الألم الخفيفة فعالة ضد مظاهر الألم ذي الاصل الالتهابي Inflammatoire أو العصبي ، كما أن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (تمييزا لها عن الكورتيزون ومشتقاته) قدرة على خفض الحرارة بالاضافة الى كونها مضادة للالتهاب ، ولهذا جرت العادة ان تدرس مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تحت زمرة واحدة •

يمكن ان تصنف هذه المركبات حسب بنيتها الكيميائيـة الى المجموعـات التاليـة :

آ ـ حموض فينولية ومشتقاتها

ب ـ اسيتانيليد ومشتقاتـه

جـ ـ مشتقات البـيرازول

د ـ مشتقات حمض الانترانيليك

هـ ـ مشتقات كينوليئيـة

و ـ مشتقات اندوليـة

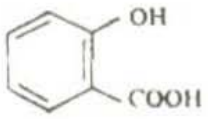
ز ـ مشتقات حموض الكيلية عطرية

ح ـ مشتقات فينوتيازينيـة

حموض فينولية ومشتقاتها

ACIDES PHENOLIQUES ET DERIVES

حمض الصفصاف Acide Salicylique



الاستحصـــال :

يستحصل حمض الصفصاف حسب طريقة Kolb المعدّلة كما يلي :

ـ يمرر غاز الفحم على فينات الصوديوم بدرجـة حرارة أقل مـن (٩٠°) ، وعندما تستهلك كمية الغاز اللازمة نظريا يكون قـد تشكل مركب فينيل فحمات الصوديوم :

$$C_6H_5—ONa \rightarrow C_6H_4—O—COONa$$

ـ يعزل المركب السابـق ويسخن تحت ضغط غـاز الفحم بدرجـة حرارة (١٣٠ ـ ١٤٠)° • فتحـدث عمليـة التماكب Isomérie وتتحول فينيل فحمات الصوديوم الى صفصافات الصوديـوم حيث يتم فصلها ويحرر منها حمض الصفصاف باضافة حمض معدني • يجب ان لا ترتفع درجـة الحرارة على الـ (١٤٠)° ، لان صفصافات الصوديوم تتفكك الى صفصافات صوديوم صودية وفينول وغاز فحم •

مـلاحظـة :

اذا استبدلت فينات البوتاسيوم بفينات الصوديوم يتكوّن حمض باراـاوك
بنزوئيك بدلا من حمض الصفصاف •

الصفـات Caractères :

الفيزيائية physiques : بلورات ابريـة دقيقة أو مسحوق ناعـم ، ع
الرائحة ذو طعم حلو ثم حمضي واخز • ينصهر بدرجة (١٥٧)° ، يتصعّد دون
يتفكك بالحرارة الخفيفة، قليل الانحلال في الماء البارد،ينحل بزيادة في الماء الح
ينحل في الغول والايتير والزيوت • اذا سُخن لدرجـة عالية من الحرارة يتفكّ
الى فينول وغاز فحم •

الكيميائيـة chimiques :

ـ **تفاعلات مجموعة الكاربوكسيل** COOH - :

- تعطي أملاحا مع القلويات والفحمات •
- تعطي ايسترات مع الاغوال أو مع الفينولات •
- تعطي اميدات مع النشادر أو الامينات •
- تتفكك بالدرجة العالية من الحرارة وينطلق غاز CO^2 •

ب ـ **تفاعلات الوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية :**

- تعطي فينات Phénate قلوية مع القلويات •
- تعطي التفاعل مع فوق كلور الحديد بلون بنفسجي •

ج ـ **تفـاعلات الحلقـة العطريـة :**

- ينحل حمض الصفصاف في وسـط حمض الكبريت بالبرودة دون حـدو
أي تفاعل ، أما بالحرارة فتحدث سلفنة في الموضع رقـم (٥) ليعطي حمـ
الكبريت الصفصافي •
- تعطي تفاعـلات التبادل العاديـة للحلقة العطريـة (نترجـة itration
هلجنـة Halogenation . . .)

ـ تفـاعل المجموعـات الوظيفية مع :

يعطي حمض الصفصاف راسبا ابيض مع ماء الكلس هو صفصافات الكلس لأساسية [المماكبان (الزميران) ميتا وبارا لا يعطيان هذا الملح] •

ـذاتيـة Identité :

ـ يعطى محلول حمض الصفصاف مع محلول فـوق كلور الحديـد الممـدد لونا بنفسجيا ، ويحول وجود الحموض المعدنية وحمض الطرطير دون ظهور هذا اللون • (المماكبان ميتا وبارا لا يعطيان هذا اللون) •

ـ يعطي حمض الصفصاف مـع مـاء البروم راسبا ابيض مصفرا هو ثـلاثي بروم الفينول مع انتشار غاز الفحم • ويستخدم هـذا التفاعـل في اجراء المعـايرة •

ـ يعطي حمض الصفصاف مـع اليود في وسط قلوي راسبا أحمر هو احمر لوتمان Rouge de Lautemann مع انتشار غاز الفحم •

المعايـرة Dosage : يعاير حمض الصفصاف باحدى الطريقتين التاليتين :

ـ يعاير بمقياس البروم Bromometrie (مزيج برومات وبرومور البوتاسيوم) في وسط حمضي ثم تعـاير زيادة البروم باضافـة يودور البوتاسيوم ويعاير اليود المتحرر بتحت كبريتيت معـاير • يتحول حمض الصفصاف في هـذه المعايرة الى فينول مثلث البروم ويستهلك بذلك ست (٦) ذرات بروم •

ـ يمكن ان يعاير حمض الصفصاف باذابته في الغول درجـة ٩٠ ومعايرتـه بالصود عشر النظامي بوجود الفينول فتالئين •

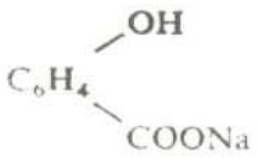
الاستعمال Emploi : استعمل حمض الصفصاف ، سابقا ، مضادا لألم الرثية Rhumatism ولكنه سرعان ما أهمل استعمالـه هذا لانـه مخرش شديد للأغشية خاطية في المعـدة •

يستعمل الآن خارجا مطهرا موضعيا بشكل مرهم ، ويستعمل ايضا بشكل

لصوق صفصافي Collodion Salicylé لازالة التآليل والدمامل نظرا لخاصته الحالة للقرنية •

ويستعمل أيضا في حفظ الاغذية نظرا لخواصه المضادة للعفونة •

صفصافات الصوديوم Salicylate de Sodium



الاستحصال : تستحصل بمعالجة حمض الصفصاف مع فحمات الصوديوم (وليس مع ماءات الصوديوم لانها تتفاعل ايضا مع الوظيفة الفينولية) •

الصفات Caractères . توجد صفصافات الصوديوم بشكل ابر حريرية أو صفيحات لماعة • طعمها حلو ومالح معا ، تنحل بكثرة في الماء ومحاليلها المائية ذات تفاعل معتدل • تنحل في الغول ، ولا تنحل في الايتر • تتلون اذا تعرضت للهواء ، وخاصة في محاليلها ، باللون الوردي ثم الاسمر (تحفظ بعيدا عن النور والرطوبة) • تتنافر مع الاتتي بيرين ، الكافور ، الكلورال والاسيتانيليد حيث تعطي امزجة مائعة •

تعطي تفاعلات حمض الصفصاف وتفاعلات شاردة الصوديوم •

تعاير بمقياس البروم Bromometrie وكل جزيء Molécule يستهلك (٦) ذرات Atomes من البروم •

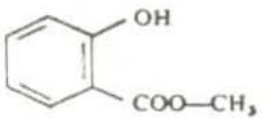
الاستعمال Emploi : يتظاهر تأثيرها الخافض للحرارة والمضاد للالتهاب بشكل نوعي في الرثية المفصلية الحادة Rhumatisme articulaire aigue وكانت ، حتى مجيء الكورتيزون ، من أهم المركبات المستعملة للمعالجة • تعطى بمقدار (٣ ــ ١٥) غراما مجزأة على عدة دفعات باليوم عن طريق الفم ممزوجة

مع ثاني فحمات الصوديوم • وتعطى حقنا بالوريد من محلول تركيزه (١٠٪) مع مقدار مماثل من الغلوكوز •

لا تعطى مطلقا عن طريق الحقن بالعضل أو تحت الجلد •

لم تعد تستعمل الآن بسبب اعراض عدم التحمل التي تسببها والناجمة عن تخريشها للاغشية المخاطية في المعدة ، وكذلك فانها تسبب اعراض عدم تحمل عصبية (دوارا ، طنينا في الاذن) •

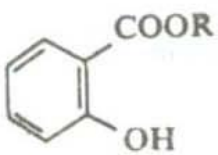
صفصافات الميتيل Salicylate de Méthyl



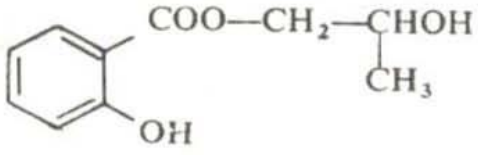
توجد بشكل طبيعي في عطر نبات خضرة الشتاء ، وتستحصل صناعيا بأسترة حمض الصفصاف بالغول المتيلي بوجود حمض الكبريت •

الصفات : سائل عديم اللون رجراج ، ذو رائحة واخزة وصفية • قليل الانحلال في الماء ، ينحل في الغول والايتر والمذيبات العضوية • تعطي صفصافات الميتيل تفاعل الوظيفية الفينولية مع محلول فوق كلور الحديد (لونا بنفسجيا) • وتعطي تفاعلات حمض الصفصاف بعد التصبين saponification بقلوي وبالحرارة • تعاير صفصافات الميتيل باجراء قرينة (منسب) التصبن •

الاستعمال : لا تستعمل داخلا لانها سامة جدا • تستعمل فقط خارجا كمسكنة لألم الرثية بشكل مرهم (٣ ــ ٥٪) • ونظرا لرائحتها الواخزة فيفضل عليها حاليا ايسترات أخرى مثل صفصافات الايتيل ــ صفصافات الاميل ــ وصفصافات الغليكول ••• :



R = CH_3 Salicylate de méthyle
= C_5H_{11} Salicylate d'amyle
= $—CH_2—CH_2OH$ Salicylate de-glycol



Salicylate de propylène-glycol

سـالوفين Salophène

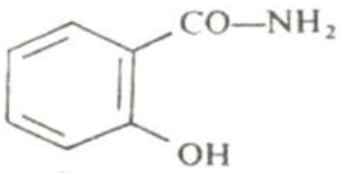
وهو ساليسيلات بارا اسيتيل امينوفينيل •

السالوفين من المركبات القديمة التي استعملت في آلام الرثيـة ، وهو أ
سمية بـ (٥ ــ ٦) مرات من صفصافات الصوديوم •

تبقى اهميته الآن تاريخية ، فهو يحوي في بنيته على مجموعتين فعالتين
تسكين الألم هما : حمض الصفصاف والفيناستين • ويجب ان لا يفهم من ذلـك
تجميع الاجزاء الفعالة في مركب واحد ، أي في بنية كيميائية واحدة ، يحقق بشـ
آلي تجميع التأثير الدوائي لهذه الأجزاء •

الساليسيلاميد ومشتقاته

Salicylamide et dérivés



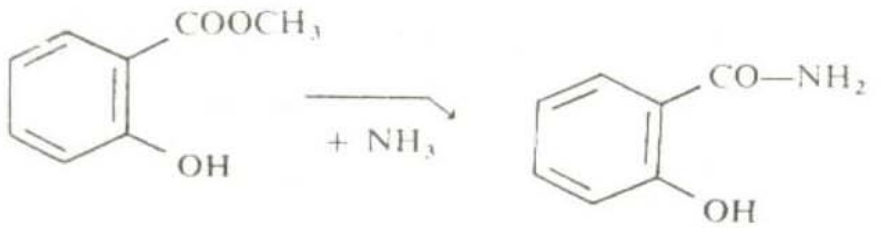
Salicylamide

الصفـات :

مسحوق بلوري أبيض اللون ، عديم الرائحة ، ينحل في الغول والايتر،قلي
الانحلال جدا في الماء • ينحل في المحاليل القلوية •

الاستحصال :

يستحصل الساليسيلاميد بمعالجة النشادر مع صفصافات الايتيل أو الميتيل

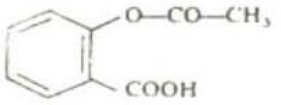


Salicylamide

الاستعمـــال :

يستعمل الساليسيلاميد لأجل تأثيره المسكن للالم والمضاد للالتهاب والخافض للحرارة • يعطى بشكل تحاميل بمقدار (٥ر٠) غ يوميا بالمشاركـــة مع كبريتات الكينين • وقد أصبح استعماله قليلا حاليا •

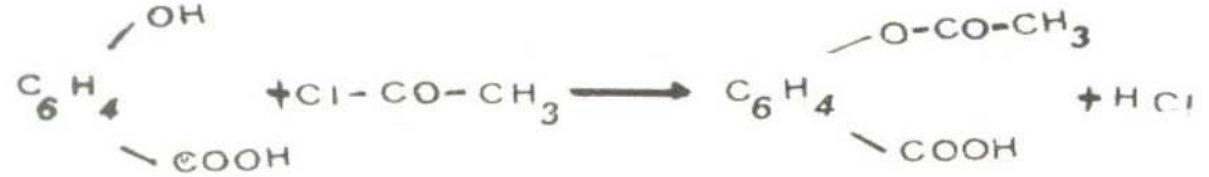
الاسبيريـــن Aspirine



Aspirine

حمض الخل الصفصافي Acide acétyl-Salicylique

الاستحصـــال : يستحصل بتأثير بلاماء حمض الخل في حمض الصفصاف بوسط حمض الخل ، أو يستحصل بتأثير كلور الاسيتيل على حمض الصفصاف بوسط البيريدين •



الصفات : مسحوق أو بلورات صغيرة ، عديم الرائحة ، طعمه حامض خفيف ، قليل الانحلال في الماء ، ينحل في الايتر والغول • ويتحلمه محلوله المائي بسهولة معطيا حمض الصفصاف وحمض الخل وهذا ما يجعله مخرشا • يتصبن بتأثير القلويات الممددة ليعطي خلات القلوي وصفصافاته •

الذاتية Identité :

١ ــ تفاعل محلوله المائي المشبع حامضي على عباد الشمس •

٢ ــ اذا سُخن مع حمض الكبريت (٢٠٪) حتى الغليان Ebullition يعطي راسبا هو حمض الصفصاف ومحلول حمض الخل ، فاذا عولج قليل من الراسب مع محلول فوق كلور الحديد يبدو لون بنفسجي • واذا سُخن قليل من الرشاحة مع الغول الايتيلي تنتشر رائحة خلات الايتيل •

٣ ــ لا يعطي محلول الاسبيرين المائي اللون البنفسجي مع محلول فوق كلور الحديد مباشرة الا ان الاسبيرين يتحلمه ببطء في محلوله المائي ويبدو اللون بالظهور شيئا فشيئا •

المعايرة : يمكن معايرته باحدى الطريقتين التاليتين :

١ ــ طريقة استروك Asturc :

تجرى المعايرة على الاخيذة نفسها وبالتتابع : تعاير اولا الوظيفة الحمضية مباشرة بالصود ثم تعاير بعدها الوظيفة الايستيرية وذلك باضافة زيادة من الصود وبالحرارة ثم معايرة زيادة الصود بالحمض ، كما يلي :

يذاب (١ر٨) غ من الاسبيرين في (٦٠) مل من الغول درجة ٩٠ • ثم تضاف قطرتان من الفنول فتاليئين ويستل من محلول الصود النظامي حتى ظهور لون وردي (يجب ان يصرف (١٠) مل من الصود النظامي اذا كان الاسبيرين نقيا) •

يضاف على المحلول المعتدل السابق (٢٠) مل من الصود النظامي ويغلى فترة ربع ساعة بعد وصل دورق المعايرة بمبرّد صاعد • يبرّد • تعاير زيادة الصود

بحمض كلور الماء النظامي (يجب ان يكون المصروف من الصود النظامي معادلا لما صرف في المرة الاولى أي (١٠) مل اذا كان الاسبيرين نقيا) • والا فتحسب نقاوة الاسبيرين حسب نتيجة المصروف من الصود في معايرة الوظيفة الايسترية •

٢ ـ طريقة دستور الادوية الدولي :

يوزن (٣ر٠) غ من الاسبيرين وتوضع في دورق للمعايرة ، يضاف (٥٠) مل من الصود عشر النظامي ويغلى بهدوء مدة (١٠) دقائق • ثم تعاير زيادة الصود بحمض الكبريت عشر النظامي بوجود الفنول فتاليئين كمشعر ، وليكن المصروف من الصود (ن١) مل •

يجرى ، بالوقت نفسه ، تجربة معايرة شاهدة دون وضع أي شيء من الاسبيرين ، وليكن المصروف (ن٢) مل •

الفرق بين المصروفين ، في معايرة الاخيذة وفي التجربة الشاهدة ، يعادل كمية الصود المستهلكة لأجل الاخيذة •

عدم ائتلاف الاسبيرين Incompatibilité .

لا يأتلف الاسبيرين مع الاجسام القلوية كثاني فحمات الصوديوم وليمونات الصوديوم • واذا مزج مع الاسيتانيليد ، أو الانتيبيرين ، أو البيراميدون ••• فانه يكون معها أمزجة لزجة •

لا يأتلف الاسبيرين مع الكينين لانه يكوّن معه مركبا ساما ولا يأتلف ايضا مع كل من املاح الحديد ، واملاح اليود الصودية أو البوتاسية ، والحموض الحرة أو القلويات •

التاثير الدوائي والاستعمال :

يعد الاسبيرين من المركبات عظيمة الاهمية في مداواة الالم ، فقد استعمل منذ عام (١٨٩٩) ولم يزل يستعمل حتى الآن • ويعد المركب النموذجي لزمرة الساليسيلات المسكنة للالم والخافضة للحرارة والمضادة للتفاعل الالتهابي •

يتمتع الاسبرين بتأثير مسكن للالم ينتج من تأثيره المركزي المثبط لبعض

مراحل الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين Prostagiandine بواسطة تثبيط انظيم Prostaglandine-synthétase ، وكذلك من تأثيره المحيطي المثبط للشعور بالالم •

ويتمتع الاسبيرين بتأثير خافض للحرارة ، حيث يسبب انخفاضا في الحرارة المرتفعة عند حيوانات التجربة ولكنه ليس لـه تأثيرا عـلى الحرارة عندما تكون طبيعية • ينتج هذا التأثير الخافض للحرارة من قدرة الاسبيرين على تنبيه مركـز الوطـاء Hypothalamus وتوسيع الأوعية الجلدية •

ويمتع الاسبيرين ايضا بتأثير مضاد للالتهاب Anti inflammatoire بمقـدار دوائي اكبر من المقدار المسكن للالم •

ويؤثر الاسبيرين ايضا في تركيز حمض البول Acide Urique في الجسم وذلك حسب المقدار المستعمل ، فهو حال لحمض البول Uricosurique بمقدار (٤) غ وما فوق يوميا ويعود ذلك لتأثيره المثبط لاعـادة الامتصاص الانبوبي وتحريض انطراحه في البول ، ومع ذلك فانه لا يستعمل لاجل هذه الغاية • أما بمقـدار أقل من (٤) غ فهو يرفع تركيز حمض البول • وبالاضافة لـذلك فهو يثبط التأثير المخفض لتركيز حمض البول للمركبات الحالة لهذا الحمض اذا ما استعمل بالمشاركة معهـا •

واخيرا يتمتع الاسبيريـن بتأثير مضاد للتخثر حيث يثبط عملية تكـدّس الصفيحات Plaquettes في الاوعية (قـد يؤدي ذلك الى حدوث نزف معدي) ويستعمل الاسبيرين لاجل هذه الغاية في الوقاية من تشكل الخثرة Thrombus في الاوعية الدموية •

أما تأثيرات الاسبرين الجانبية فتتجلى بظهور تفاعـلات تحسسية وتشكل وذمات Oedèmes في المزمار glotte عند الاطفال • أما عند البالغين المتحسسين من الاسبيرين فيسبب لـدى المصابين منهم بالـربو Asthme تضيقا في القصبات ونزفا انفيا Rinorrhée .

ان تكرار استعمال الاسبيرين قد يؤدي الى حدوث النزف المعدي •

أما التأثيرات السامة للاسبيرين فتتجلى بخاصة عند الاطفال بحوادث القلاء Alcalose و Acidocétose •

يسبب استعمال الاسبيرين بمقادير كبيرة احيانا حرقة معديـة أو الغثيان أو القيء أو حدوث طنين في الاذن أو الصمم المؤقت ، ويمكن أن يؤدي بالاستعمال المتكرر وبمقادير كبيرة الى حدوث اختلاطات عقلية •

يستعمل الاسبيرين بمقدار (٥ر٠ ــ ٣) غ يوميا عن طريق الفم في حالة النزلة الوافدة ، آلام الشقيقة ، وآلام الرثية • ويمكن ان يستعمل بالمشاركـة مع الكودئين أو الايفدرين أو الباربتوريات •

يستعمل الاسبيرين أحيـانا بشكل تحاميل أو بشكل مضغوطات فواره أو بشكل كبسولات متمحفظـة بشكل دقيـق Microencapsulation حيث يكون تأثيرها المخرش في المعدة خفيفا •

وكذلك يستعمل الاسبيرين بشكل محلول في حبابات معدة للحقن تحتوي اما على ملحه مع الحمضين الامينيين الليزين Lysine والغليسين glycine المتوافرين بالشكل الصيدلاني (Aspegic) • واما عـلى مزيـج مـن الاسبيريـن وغليسر وفوسفات الصوديوم المتوافر بالشكل الصيدلاني (Ivépyrin) •

مضادات الاستطباب :

ــ لا يعطى الاسبيرين في حالة القرحة المعدية أو المعوية •
ــ لا يعطى الاسبيرين في حالة نزف الدم •
ــ لا يعطى الاسبيرين الفوّار للمحمين عن الملح •

حمض الجانتيزيك Acide gentisique

Acide gentisique

يستحصل على حمض الجانتيزيك من اكسدة حمض الصفصاف بتأثير المـاء الاوكسجيني أو بفوق الكبريتات أو بطرق أكسدة أخرى •

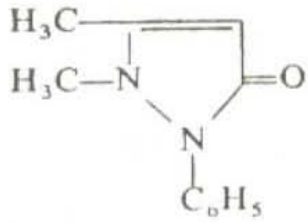
لقد جُلب الاهتمام لهذا المركب بعد ان اكتشف في بول المرضى المعالجين بصفصافات الصوديوم • وكان من الطبيعي ان يفسر وجـوده في البول كنتيجة لاستقلاب الصفصافات في العضوية عن طريق نزع السمية (وهـذا ليس صحيحا دائما) • وفي الحقيقة ان جانتيزات الصوديوم لها تأثير الصفصافات نفسه ولكـن بصورة أقل فعالية ولكنها اكثر تحملا في العضوية •

□ □ □

مشتقات البيرازول

DERIVES DU PYRAZOLE

انتي بيرين Antipyrine أو الفينازون Phenazone

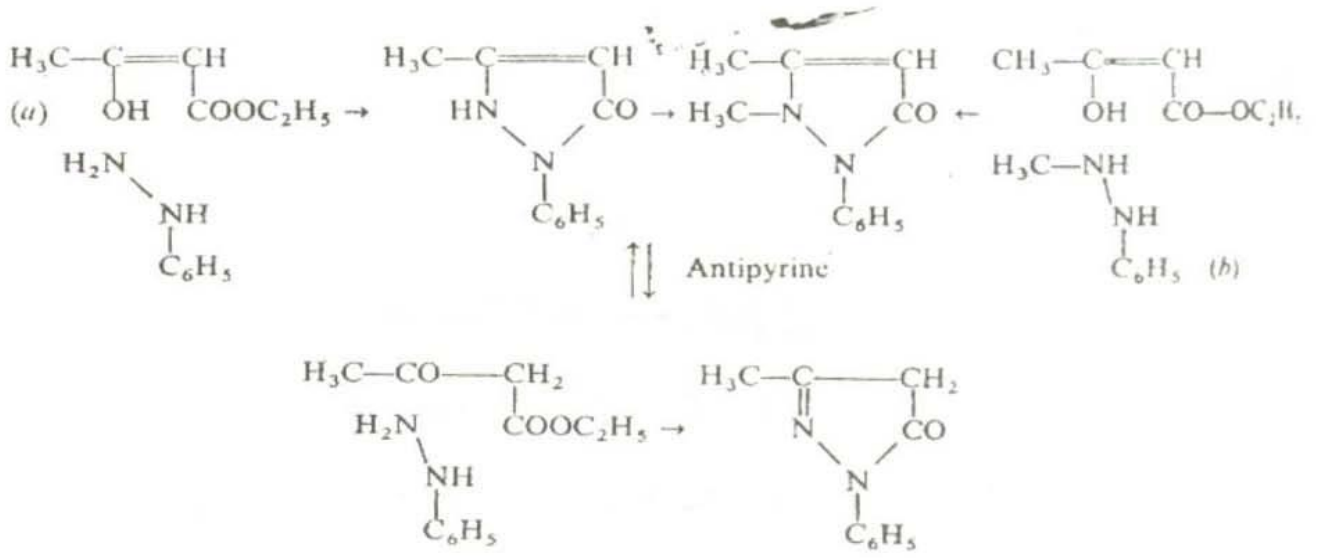


التركيب : دي ميتيل ــ٢ ، ٣ فينيل ــ١ بيرازولون ــ٥ .
يدعى أيضا انالجزين Analgésin

الاستحصال : يستحصل الانتي بيرين على مرحلتين : تتكون المرحلة الاولى من معالجة الفينيل هيدرازين مع اسيتيل أسيتات الايتيل بدرجة حرارة أقل من (٢٠)° فيتشكل مركب الفينيل هيدرازون الموافق . ثم بالتسخين الى الدرجة (١٠٠)° تتم حلقنة Cyclisation الهيدرازون مع انطراح جزيء غول ايتيلي .

أما المرحلة الثانية فتتكون من عملية امثال Méthylation ذرة الازوت في الموضع رقم (٢) بواسطة هالوجينات الميتيل (بروم الميتيل ، يود الميتيل ، كلور الميتيل) ثم يعالج المركب الناتج مع الصود فنحصل على الانتي بيرين .

من الواضح في التفاعلات المذكورة أنفا ان المركب اسيتيل اسيتات الايتيل يتفاعل حسب شكله الاينولي Enolique (a) ويؤكد ذلك بأننا نحصل على الانتي بيرين اذا عالجنا هذا المركب مباشرة مع مركب الفينيل ميتيل هيدرازين (b)



الصفـات Caractères

الفيزيائية : بلورات بيضاء أو مسحوق أبيض عديـم الرائحة ، مـر الطعم ينحل في الماء والغول والكلوروفورم • اذا سُخن بلطف يتصعّد ، أما اذا سُخن بشدة فانه ينشر أبخرة قلوية ولا يترك بقية •

الكيميائيـة :

أ ــ يعطي تفاعـلات الأسـاس العضوي الآزوتـي Base organique azoté (تفاعلات القلويدات) •

ب ــ بما انه يحتوي في بنيته على ذرة هيدروجين نشيط في موضع (٤) فانـه يتفاعـل :

١ ــ مع حمض الآزوتي الوليد ويعطي لونا أخضر هو لون نتروزو ــ ٤ انتي بيريـن •

٢ ــ مع الفورمول في وسط حمض كلور الماء المركز يعطي راسبا أبيض ، هو ميتان مضاعف الانتي بيرين ينتج من تفاعل جزيء فورمول مـع جزيئين من الانتي بيرين •

٣ ــ مع اليود يتكون راسب اليودو ــ انتي بيرين Iodoantipyrine •

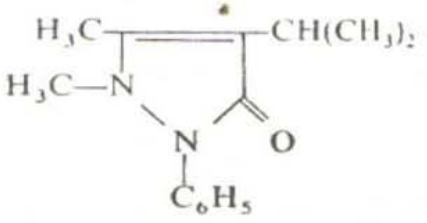
جـ ــ يعطي الانتي بيرين معقدات مختلفة ، فمع محلول فوق كلور الحديد (١٪)

يعطي لونا أحمر دمويا يتحول الى الأصفر باضافة حمض الكبريت ، واذا ما اضيف مرة ثانية من محلول فوق كلور الحديد يعود اللـون الاحمر للظهور من جديـد •

المعـايرة Dosage : يعاير بكمية زائدة من اليود وتعـاير زيادة اليود بتحت الكبريتيت المعاير ، كل جزيء انتي بيرين يستهلك ذرتي يود • فالمعادل من الانتي بيرين هو ½ الوزن الجزيئي •

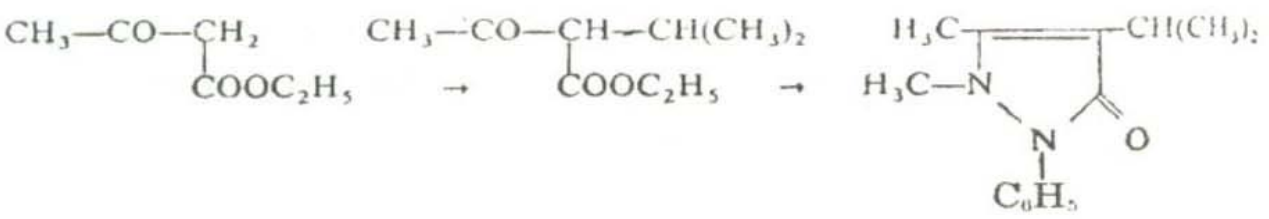
الاستعمال Emploi : مسكن للالم خافض للحرارة بمقدار (١ـ٤)غ باليوم (برشام أو جرعة) • يتمتع الانتي بيرين ايضا بخواص مقبضة وقاطعـة للنزف ، ويستعمل محلوله (٢٠٪) مرقئا في الرعاف •

بروبيفينازون Propyphenazone



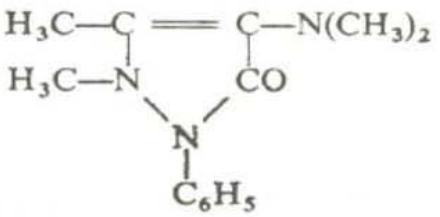
التركيب : ايزوبروبيل ـ ٤ فينازون أو ايزوبروبيل ـ٤ انتي بيرين وهو من مشتقات الانتي بيرين الالكيلية على الفم ـ٤ •

يستحصل عـلى البروبيفينازون بالطريقـة نفسها التي اتبعت في استحصال الانتي بيرين ، وذلك ابتداء من الايستر الايتيلي لأسيتيل حمض الخـل المتبادل بجذر الايزوبروبيل على مجموعة (CH_2) :



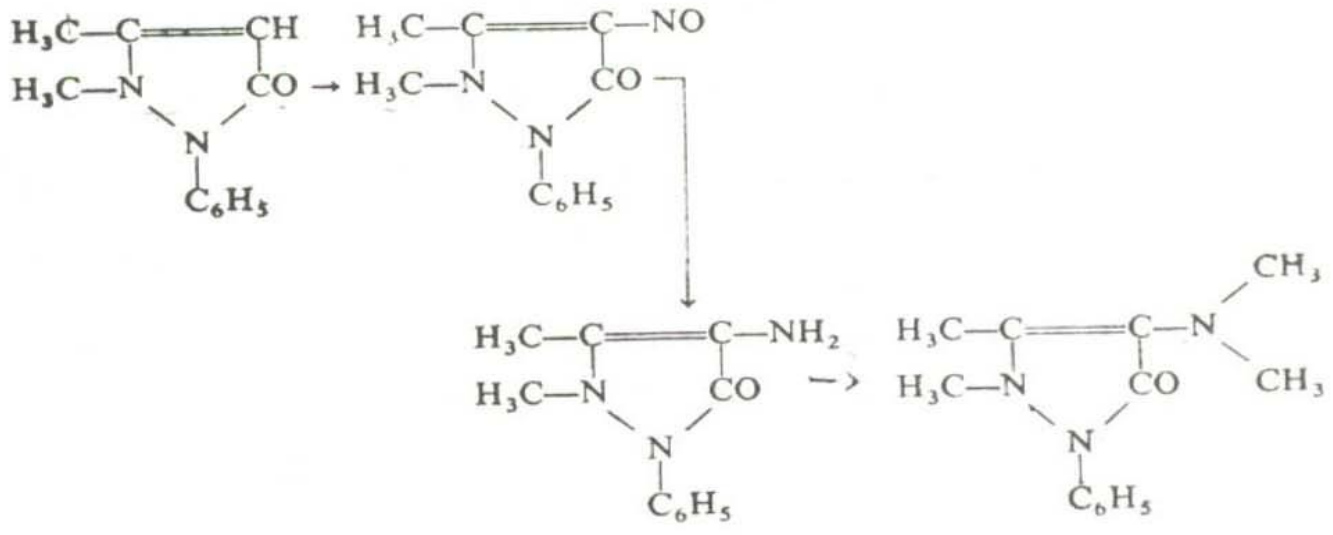
يستعمل البروبيفينازون في مواضع استعمال الانتي بيريـن ويعطى بمقد
(٣ر٠ ــ ٥ر٠) غ يوميا • يدخل البروبيفينازون في تركيب بعض الاشـك
الصيدلانية مثل (Saridon) (Optalidon) (Polypyrin) .

البيراميدون	Pyramidon
أو الامينوفينازون	Aminophenzone
أو الاميدوبيرين	Amidopyrine



التركيب : دي ميتيل ــ ٢ ، ٣ دي ميتيل امينو ــ ٤ فينيل ــ ١ بيرازولون ــ

الاستحصال : يتم استحصاله ابتداء من الانتي بيرين وذلك بمعالجة محلو
مركز من الانتي بيرين مع نتريت الصوديوم وحمض كلور الماء فيتكوّن نتروز
انتي بيرين وهذا يتحول بالارجاع ، بواسطة الهيدروجين الوليد ، الى امينو انت
بيرين • تجري عملية امتال Méthylation الوظيفة الامينية بواسطة يودور الميتي



الصفـات Caractères :

الفيزيائية : مسحوق ، أو بلورات ، ليس له لون أو رائحة • ينصهر بدرجة (١٠٨)° ، ذو طعم خفيف ، قليل الانحـلال في المـاء والايتر ، ينحل في الغول والكلوروفورم •

الكيميائيـة :

أ ـ البيراميدون أساس عضوي آزوتي (الوظيفة الامينية الثالثية) فمحلولـه المائي قلوي خفيف تجاه عباد الشمس ، وقلوي تجاه الهلياتين •

ب ـ يتمتع البيراميدون بخواص مرجعة فهو :

ـ يرجع نترات الفضة بالبرودة ويعطي محلولا بلون بنفسجي فاتـح ثم يتشكل راسب بلون اسود •

ـ يرجع فوق الكبريتات ويعطي محلولا بلون ازرق بنفسجي غير ثابت يتحول الى احمر ، زهري ثم اصفر •

جـ ـ يكوّن البيراميدون معقدات مختلفة :

ـ مع فوق كلور الحديد يكوّن معقدا بلون ازرق (بنفسجي) •

ـ مع اليود يكوّن معقدا بلون بني يتحول الى بنفسجي محمرّ •

د ـ لا يعطي البيراميدون تفاعل الفورمول الذي يعطيه الانتي بيرين (عدم وجود هيدروجين في الموضع ٤) •

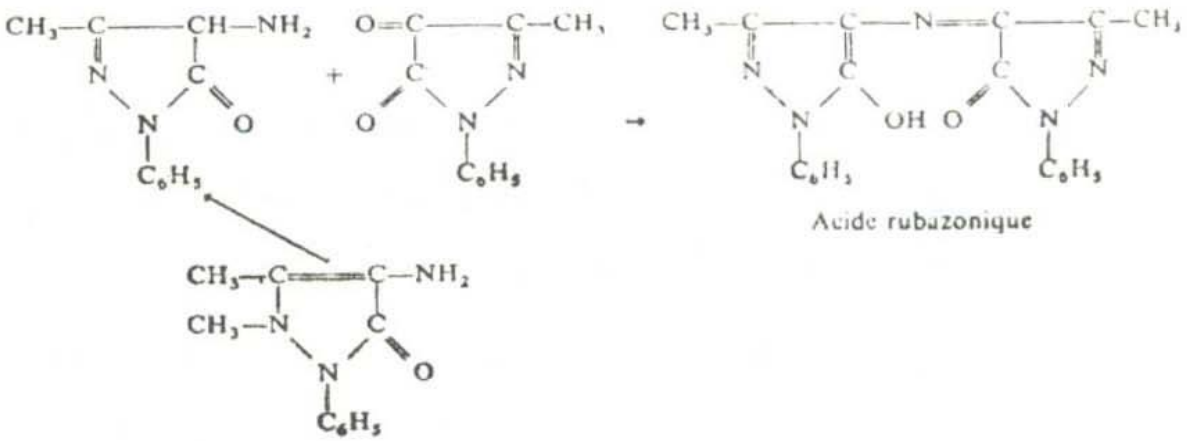
المعايرة : يسلك البيراميـدون سلـوك الاسس وحيدة المعـادل Base monovalente حيث يمكن معايرتـه مباشرة بحمض معايـر بوجود الهلياتين • يعاير أيضا بوسط لا مائي باذابته بحمض الخل الثلجي ومعايرته بحمض فوق الكلور Ac. perchlorique بوجود البنفسجية المبلورة Cristal violet •

الاستعمال : يتمتع البيراميدون بتأثير مسكن للالم وخافض للحرارة أقوى بمرتين أو بثلاث مرات من تأثير الانتي بيرين ، أما تأثيره المضاد للالتهاب فهو أخف من تأثير الفينيل بوتازون • يعطى بمقدار (٠ر٢٥ ـ ٠ر٥) غ يوميا عن طريق الفم

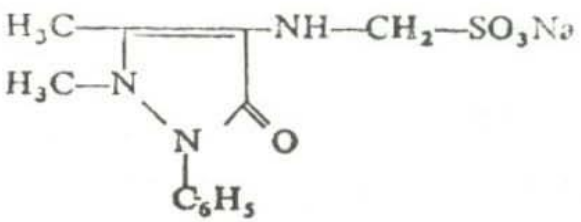
أو بشكل تحاميل في معالجة ألم الشقيقه ، النزلة الوافدة ، ألم الاسنان •• ويعطى أيضا بالمشاركة مع مسكنات ألم وخافضات حرارة أخرى ومع الباربتوريات ومع الكافئين •••

يسبب استعمال البيراميدون بعض أعراض عـدم تحمل هضمية كما يؤدي احيانا الى انقاص عدد الكريات البيضاء Agranulocytose وهذا مما أدى الـى الاقلال من استعماله في السنوات الاخيرة • وقد كشف حديثا انه يمكن ان يعطي البيراميدون في العضوية الحية مشتقات نتروزية تدعم التأثير المسرطـن وبخاصة لدى المدخنين وهذا مما أدى الى ايقاف استعماله في بعض الاقطار •

يجب الانتباه الى ان استعمال البيراميدون يؤدي الـى تلون البول باللون الاحمر الذي يعود الى تشكل حمض الروبازونيك Acide Rubazonique والـذي يتشكل ابتداء من مركب امينو ـ٤ انتي بيرين :



Mélubrine ميلوبرين



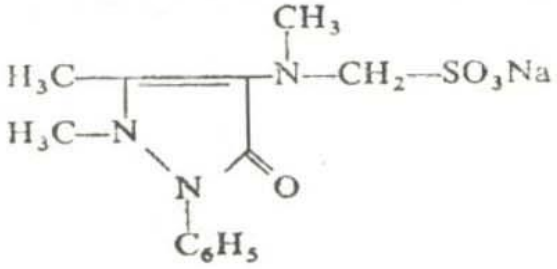
وهو امينو انتي بيرين ميتان سلفونات الصوديوم •

يستحصل بمعالجة امينو ـ ٤ انتي بيرين مع مزيج من بيسولفيت الصوديوم الفورمول • يتميز عن البيراميدون بكونه أكثر انحلالا في الماء •

يستعمل في موضوع استعمال البيراميدون بمقدار (٥ر٠ ـ ١) غ عن طريق الفـم •

نوفالجين Novalgine

او ديبيرون Dipyrone



التركيب : ميتيل امينو انتي بيرين ميتان سلفونات الصوديوم •

الصفـات :

مسحوق بلوري بلون أبيض أو أبيض مصفر ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر • ينحل في الماء والغول ، لا ينحل في الايتر • تتلـون محاليله المائيـة بلون أصفر مع الزمـن •

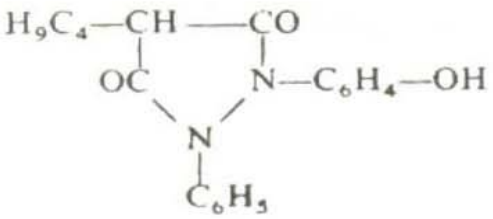
الاستعمال :

يتمتع بخواص مسكنة للالم أقوى من البيراميدون وبخواص خافضة للجرارة ومضادة للالتهاب • يستعمل بشكل خاص في معالجة آلام التشنجات العضلية • يعطى بمقدار (١ ـ ٣) غ يوميا عن طريق الفم أو زرقا في العضل أو في الوريـد أو بشكل تحاميل •

يسبب الأعراض الجانبية والتأثيرات الثانوية نفسها التي يسببها البيراميدون•

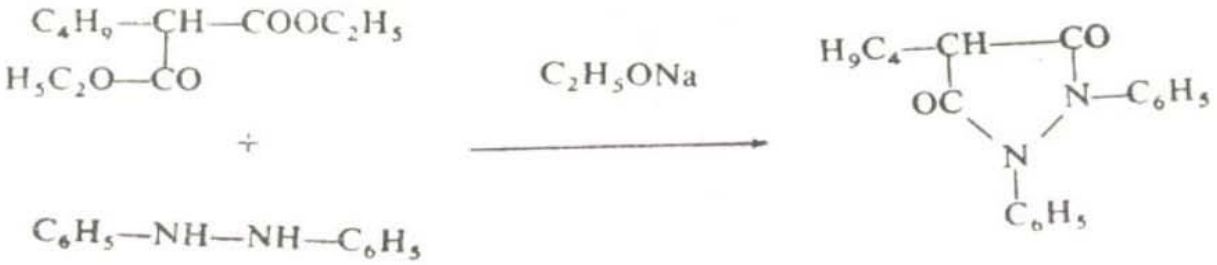
فينيل بوتازون Phenylbutazone

او بوتازوليـــدن Butazolidine



التركيب : بوتيل (ن) ــ ٤ دي فينيل ــ ١ ، ٢ بيرازوليدين دي اون ــ٣،٥

الاستحصال : يستحصل بمعالجة الدي فينيل هيدرازين (هيدرازوبنزين) مع بوتيل مالونات الايتيل النظامية وبوجود ايتيلات الصوديوم .

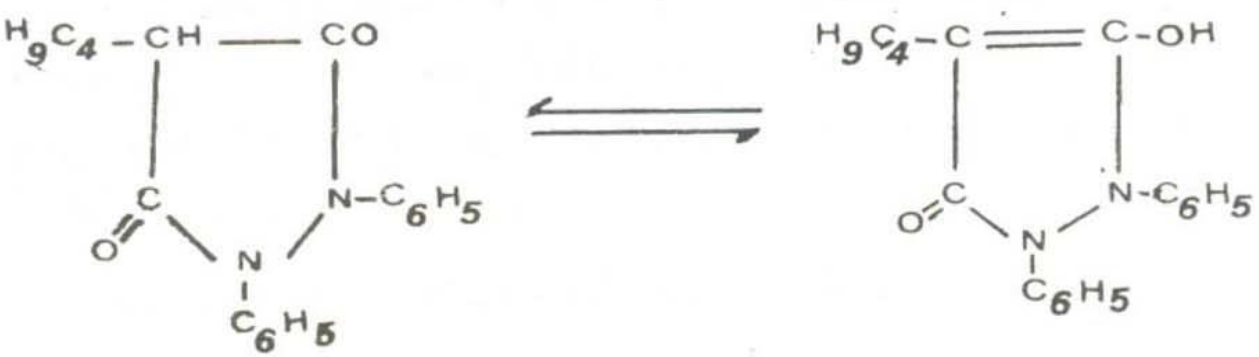


الصفـات Caractères :

الفيزيائية : مسحوق مبلور أبيض أو أبيض مصفر . ذو طعم مر لا ينحل في الماء ، قليل الانحلال بالمذيبات العضوية . له طيف امتصاص وصفي بالاشعة فوق البنفسجية بطول موجة ٢٦٤ نانو متر .

الكيميائيـة :

أ ــ يتمتع البوتازوليديـن بخاصـة حمضية ، حيث يوجـد بشكـل صيغتين متماكبتين : صيغة اينولية énol واخرى سيتونية cétone .

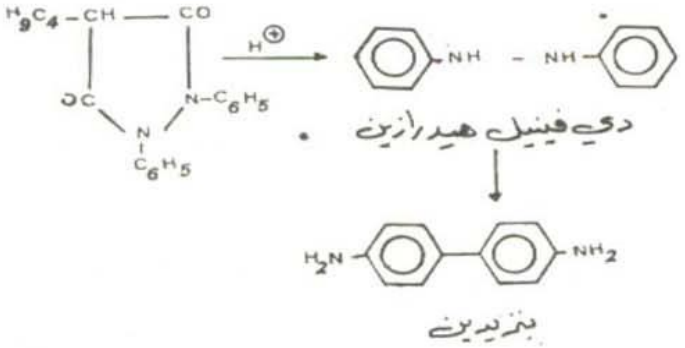


ينتج من وجود الصيغة الاينولية ظهور ذرة هيدروجين نشيط (P K = 4,5) وهذا ما يجعل البوتازوليدين ينحل في المحاليل القلوية . ويشكل مع املاح المعادن الثقيلة (كلور الزئبق ، خلات الرصاص ، نترات الفضة ، كلور الحديد) املاحا غير منحلة ملونة .

ب ــ تفاعل الهيدروجين النشيط في (٤) :

يتفاعل البوتازوليدين مع البروم في محلول غولي ويعطي راسبا مبلورا اصفر اللون .

جـ ــ يتحلمه البوتازوليدين بتأثير حمض الخل وحمض كلور الماء ليعطي الدي فينيل هيدرازين الذي يعاني تنحيا Transposition داخليا معطيا البنزيدين . وهذا الاخير يعطي تفاعل الديأزة مع حمض الازوتي الوليد ، فاذا ما اضيف محلول بيتا ــ نافتول يتشكل مركب آزوئي (راسب بني محمر) .



المعايرة : يسلك الفينيل بوتازون سلوك الحموض وحيدة الحموضة Monoacide في وسط خلوني : يذاب (١) غ موزونة بدقة في (٣٠) مل من الخلون ويعاير بالصود عشر النظامي بوجود الفنول فتالئين . تجرى تجربة شاهدة دون وضع الفينيل بوتازون والفرق بين المصروفين يعادل الكمية المستهلكة من الصود . كل ١ مل من الصود عشر النظامي يعادل (٠ر٠٣٠٨٤) غ من الفينيل بوتازون .

التاثير الدوائي والاستعمال :

الفينيل بوتازون مسكن للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب كما هو الحال

في المركبات السابقة المشتقة من البيرازول • ولكنه يتمع بفعالية مضادة للالتهاب قريبة من فعالية الكورتيزون وبخاصة في مرحلة الطور الاول من اطوار التفاعل الالتهابي •

يؤثر الفينيل بوتازون وبمقدار خفيف طارحا حمض البول ، حيث ينقص اعادة الامتصاص الانبوبي (يزداد هذا التأثير في المشتق الكبريتي) :

(Anturan) sulfinpyrazone .

يتمتع الفينيل بوتازون ايضا بتأثير مباشر على الأوعية الكلوية في احتباس الصوديوم وبالتالي في احتباس الماء وانقاص حجم البول المنطرح وليس له تأثير على اطراح البوتاسيوم •

وأخيرا فان للفينيل بوتازون تأثيرا على الدم فهو ينقص عدد الكريات قد تكون خطره في بعض الاحيان •

يؤدي استعمال الفينيل بوتازون الى اعراض عدم تحمل تتجلى في :

- اضطرابات هضمية : قيء ـ غثيان ـ اسهال ـ آلام معدية بخاصة عند المقروحين •
- اضطرابات عصبية : احساس بالدوار ، أرق ، شعور بالمرح أو بالكرب واضطرابات في الرؤيا •
- تفاعلات تحسسية : اما في مستوى الجلد (اندفاعات جلدية) أو في مستوى الاحشاء (الكبد ـ الكلية) •
- اضطرابات في مكونات الدم : انقاص عدد الكريات في الدم (انقاص عدد الكريات البيضاء ، انقاص عدد الصفيحات ، فقر دم •••) قد تكون خطرة جدا • تؤدي هذه الأعراض الثانوية الى ايقاف الاستعمال عند (١٠ ـ ١٥٪) من المرضى •

احتياطات الاستعمال ومضادات الاستطباب :

- يجب ايقاف تناول الاملاح الصودية عند الاستعمال (حمية عن الاملاح) •

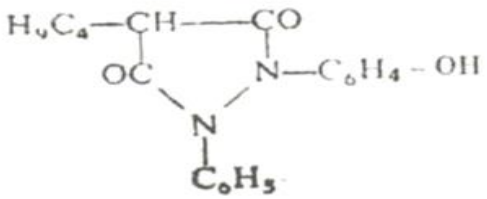
- يجب ان لا تدوم فترة الاستعمال اكثر من مدة اسبوع في الدورة الواحدة .
- لا يعطى للذين لديهم ارتفاع في التوتر الشرياني ولا لمرضى القلب والكلية والكبد ولا للمقروحين .
- يجب ايقاف الاستعمال مباشرة عند ظهور الحرارة ، أو ظهور الاندفاعات الجلدية أو ظهور أعراض اليرقان أو في حالة الاسهال أو في حاله زيادة الوزن .
- يجب مراقبة كريات الدم وبخاصة عند المشاركة مع مانعات التخثر .

يستعمل الفينيل بوتازون مضادا للالتهاب في الرثية المفصلية الحادة وفي ألم النقرس Goutte ، وقد نصح باستعماله في معالجة بعض الامراض الانتانية .

يستعمل من بداية العلاج بمقدار هجومي كبير نسبيا ثم يخفض بالتدريج . يعطى بمقدار (٠ر٢ — ٠ر٤) غ يوميا عن طريق الفم أو حقنا في العضل أو في الوريد أو بشكل تحاميل أو مرهم .

اوكسي فينبوتازون Oxyphenbutazone

(Tandéril) (Oxalid)



كان اكتشاف استعماله نتيجة دراسة استقلاب Métabolisme الفينيل بوتازون في العضوية ، فلقد وجد ان هذا الاخير يتحول في العضوية الى مشتق هيدروكسيلي اما في مستوى :

- جذر البوتيل ، والمركب الناتج ليست له فعالية مضادة للالتهاب ، ولكنه يتمتع بفعالية قوية طارحة لحمض البول Uricosurique

ـ أو احدى الحلقات العطرية ، والمركب الناتج يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب اقوى من فعالية الفينيل بوتازون •

الاستعمال :

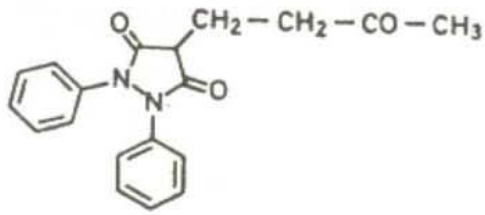
يعد الأوكسي فينبوتازون ، كما ذكرنا انفا ، احد مستقلبات الفينيل بوتازون فله التأثيرات الدوائية نفسها : مضاد للالتهاب ومسكن للالم وخافض للحرارة •

يستعمل في مواضع استعمال الفينيل بوتازون وبالمقادير الدوائية نفسها • ويعطى بمقدار (٣ر٠) غ يوميا •

يؤدي استعماله الى ظهور الاعراض الثانويـــة للفينيل بوتازون ويجب مراقبة الكريات الدموية باستمرار في أثناء الاستعمال • وقد نصح بعدم استعماله في بعض الاقطار في الفترة الاخيرة •

كيبوزون Kebuzone

(ketazon) (ketofen)



يدعى أيضا سيتوفينيل بوتازون Cetophenyl butazone

التركيب :

دي فينيل ـ ١ ، ٢ (اوكسوبوتيل ـ ٣) ـ ٤ بيرازوليدين دي اون ـ ٣،٥

الاستعمال :

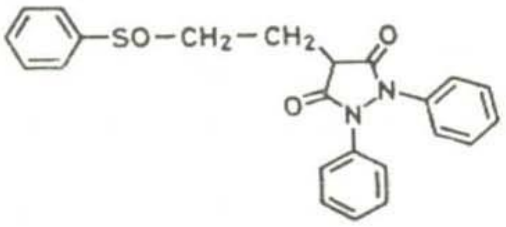
يتمتع الكيبوزون بخواص مسكنة للالم خافضة للحرارة ومضادة للالتهاب

كما هو الحـال في مشتقات البيرازول السابقـة • يعطى بمقدار (٢٥ر ــ ١) غ يوميا عن طريق الفم أو بشكل تحاميل •

يسبب استعماله المتكرر اضطرابات كلوية وكبدية •

سولفين بيرازون Sulfinpyrazone

(Anturan)

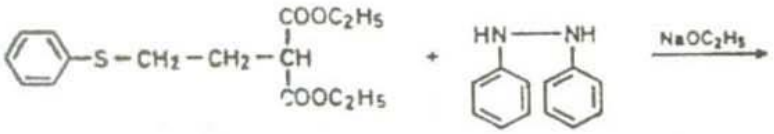


التركيب :

دي فينيل ــ ١ ، ٢ [(فينيل سلفونيل ــ ٢) ايتيل] ــ ٤ بيرازوليدين دي اون ــ ٣ ، ٥ •

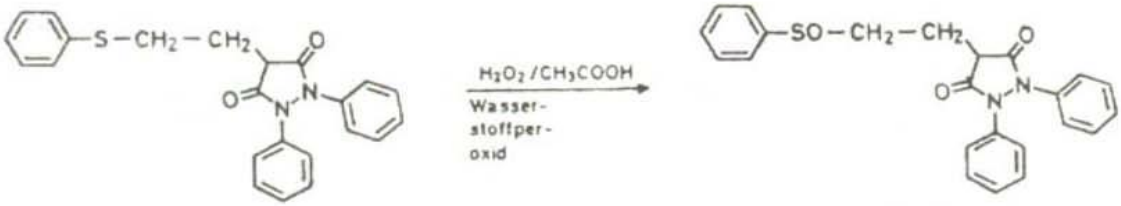
الاستحصال :

يتم استحصال السولفين بيرازون بمعالجة الدي فينيل هيدرازين مع ايسترات أو كلورورات حمض المالونيك المتبادلة مع مجموعة الفينيل سلفونيل بوتيل على الفحم الأوسط • تتم طريقة الاستحصال حسب المراحل التالية :



2-(2-Phenylmercapto-äthyl)-malonsäure-diäthylester

Hydrazobenzol



Sulfinpyrazon

علاقــة البنية ـ التأثير

لقد تم اصطناع هذا المركب بعد الحصول على المركب السابــق الكيبوزون بنتيجة دراسة علاقة البنية ـ التأثير • حيث استبدلت بمجموعــة الكاربونيل في بنية الكيبوزون مجموعة سلفونية في مستوى جذر البوتيل المتبادل على الفحم (٤) في نواة البيرازوليدين • ان هذا التعديل في البنية الكيميائية أدى الــى تخفيف التأثير المضاد للالتهاب وظهور تأثير طارح لحمض البول •

الاستعمال :

يستعمل السولفين بيرازون في معالجة النقرس Goutte فهو يسمح بتسكين الألم وبزيادة اطراح حمض البول عن طريق تثبيط اعادة الامتصاص الانبوبي •

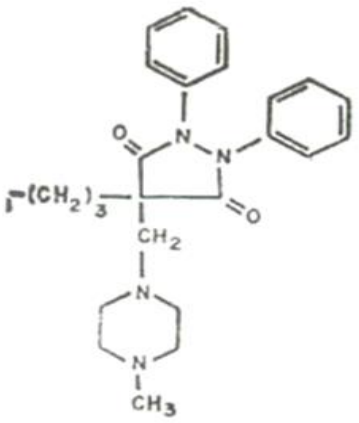
ينصح باستعماله في بداية العلاج بالمشاركــة مع مضادات الالتهاب الاخرى ويعطى بمقدار (٣ر٠ ــ ٤ر٠) غ يوميا •

يسبب استعمال السولفين بــيرازون الاعراض الثانويــة نفسها التي تسببها مشتقات البيرازوليدين دي اون السابقة ، وبشكل خــاص الاضطرابات الكلوية والكبديــة •

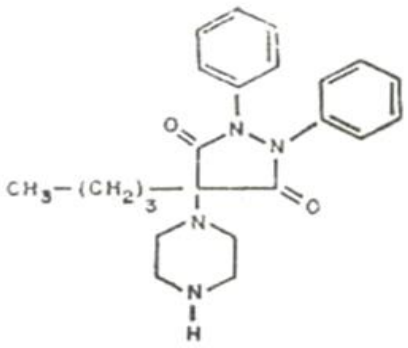
مشتقات بيرازوليدين دي اون مختلفة

لقد تم في السنوات الاخيرة اصطناع العديد من مشتقات نواة البيرازوليدين دي اون واستعمالها بعد دراسة علاقــة البنية ــ التأثير نسبة الى بنيــة الفينيل بوتازون وتأثيره •

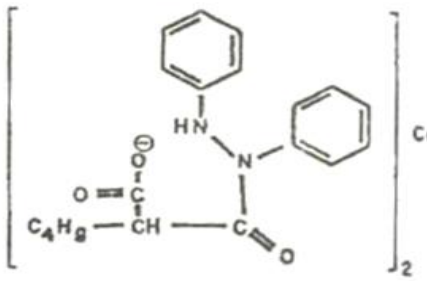
ندرج فيما يلي البنية الكيميائية لهذه المركبات :



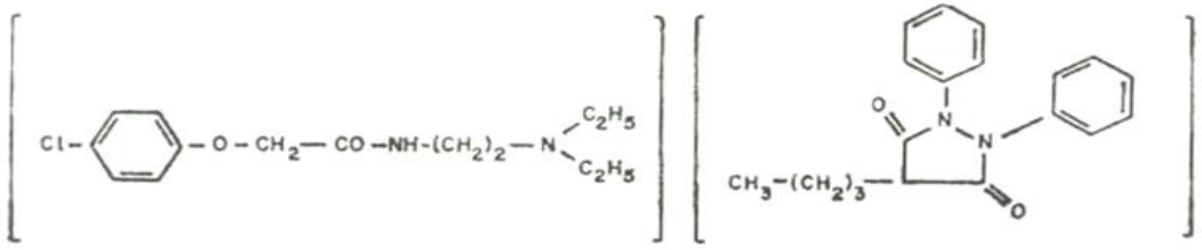
pipâbuzone



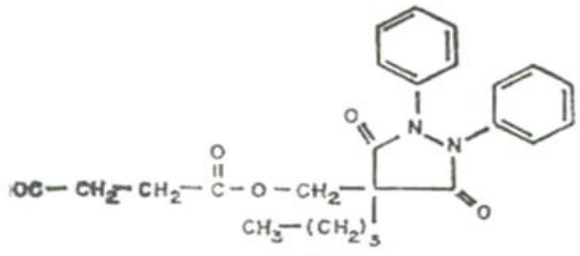
pyrazinobutazone



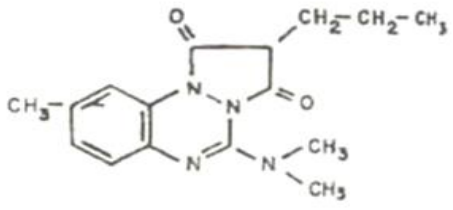
bumadizone



clofezone



suxibuzone



azapropazone

بيبيبوزون (Elarzone) Pipebuzone

وهو المشتق البيبيرازيني للفينيل بوتازون الذي يتمتع بالتأثيرات الدوائية لهذا الأخير •

يستعمل في معالجة الرثية المفصلية ويعطى بمقدار (٤ر٠ — ٩ر٠) غ يوميا عن طريق الفم أو بمقدار (٣ر٠ — ٦ر٠) غ بشكل تحاميل •

بيرازينوبوتازون (Carudol) Pyrazinobutazone

يستعمل في مواضع استعمال الفينيل بوتازون ويعطى بمقدار (٠ر٦ــ٠ر٩)غ عن طريق الفم موزعة على عدة جرعات أو يعطى بشكل تحاميل •

بومادیزون (Bumaflex) Bumadizone

يعد هذا المركب مشابها للفينيل بوتازون حيث تكون فيه نواة البيرازوليدين مفتوحة اذا جاز التعبير • وهو عبارة عن حمض يستعمل بشكل ملح كالسيوم •

يستعمل في المواضع نفسها لاستعمال الفينيل بوتازون في معالجة الرثية المفصلية ويعطى بمقدار (٢٢٠) ملغراما مرتين أو ثلاث مرات يوميا ثم يخفض المقدار الى (١١٠) ملغرامات مرتين في اليوم •

تتجلى التأثيرات الجانبية لهذا المركب بشكل اضطرابات في مستوى المعدة والامعاء •

كلوفيزون (Perclusone) Clofezone

وهو عبارة عن مزيج من الفينيل بوتازون مع كلوفيكساميد Clofexamide . مسكن للالم ومضاد للالتهاب ويعطى بمقدار (٤ر٠ ــ ٢ر١) غ يوميا عن طريق الفم •

سوكسيبوزون (Calibene) Suxibuzone

يستعمل في مواضع استعمال الفينيل بوتازون ويعطى بمقدار (٢٥ر٠ــ٧٥ر٠)غ يوميا عن طريق الفم •

(Rheumox) Azaprobazone

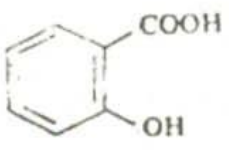
للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب • يستعمل في معالجة
وفي تسكين ألم تشنج العضلات •

ي بداية العلاج بمقدار (١) غ يوميا على أربع جرعات ث
لمعالجة طويلة الامد •

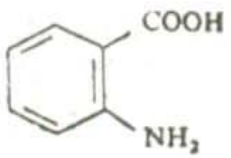
استعماله الأعراض العامة الثانوية لمشتقات البيرازوليدين
ض الثانوية في مستوى المعدة والكلية •

مشتقات حمض الانترانيليك

DERIVES DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE



Acide salicylique



Acide anthranilique

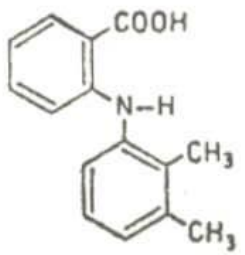
علاقـة البنية ـ التأثير :

ان القرابة البنيوية الكيمائية Parenté srtucturale بين حمض الانترانيليك وحمض الصفصاف واضحة كما هو مبين في الاعـلى حيث استبدلت المجموعـة الهيدروكسيلية بالمجموعة الامينية في موضع اورتو على الحلقة العطرية .

ان حمض الانترانيليك نفسه غير مستعمل في المداواة ، ولكـن مشتقاتـه العطرية على الوظيفة الامينية قد أدخلت حـديثا في المعالجـة كمركبات مضادة للالتهابات نذكر منها :

حمض ميفيناميك Acide Mefenamique

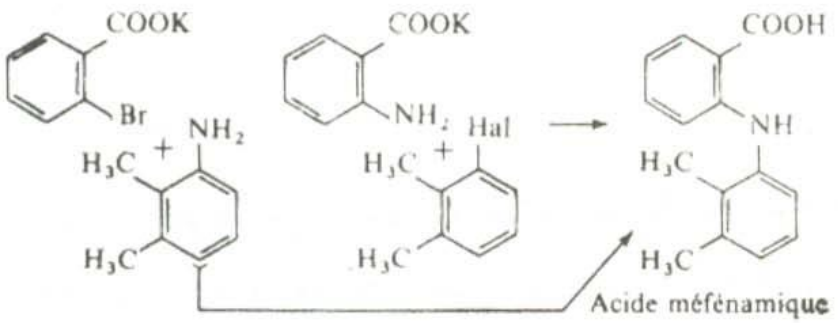
(Ponstan) (Ponstyl)



الاستحصـال :

يستحصل حمض الميفيناميك بطرق مختلفة ، نـذكر منهـا الطريقة التقليدية

المبسطة والتي تعتمد اما على معالجة الملح البوتاسي لحمض بروم ــ ٢ الجاوي مع الدي ميتيل ــ ٢ ، ٣ أنيلين • أو معالجة الملح البوتاسي لحمض الانترانيليك مع أحد المشتقات الهاوجينية للدي ميتيل أنيلين ، حيث يتم التفاعل بوجود وسيط (حافز) من النحاس وأحد أملاحه :



الصفـات :

مسحوق بلوري بلون أبيض ، عديم الطعم والرائحة ، لا ينحل في الماء ، قليل الانحلال في الغول والكلوروفورم والايتر • ينحل في المحاليل القلوية •

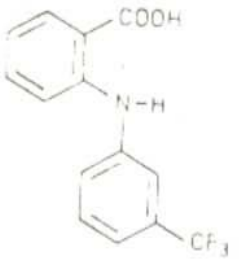
الاستعمـال :

يستعمل حمض الميفيناميك مسكنا للالم وخافضا للحرارة ومضادا للالتهاب في معالجة الرثية المفصلية وفي تسكين الالم وبشكل خاص ألم عسر الطمث Dysménorrhée • يعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ٥ر١) غ يوميا عن طريق الفم للبالغين • يعطى للاطفال ايضا بمقدار (٢٥) ملغ/كغ من الوزن موزعة على عدة دفعات ويجب ان لا تستمر المعالجة لمدة أكثر من أسبوع •

يبدي استعماله المتكرر اعراض عدم تحمل مشابهة لتلك التي يبديها الفينيل بوتازون وبخاصة الاضطرابات الهضمية والجلدية واضطرابات الكريات الدموية • لا يعطى حمض الميفيناميك الذين لديهم قرحة أو التهابات في مستوى المعدة أو الامعاء • ويستعمل بحذر في حالة قصور الكبد والكلية وينصح بعدم استعماله في حالة مرض الصرع •

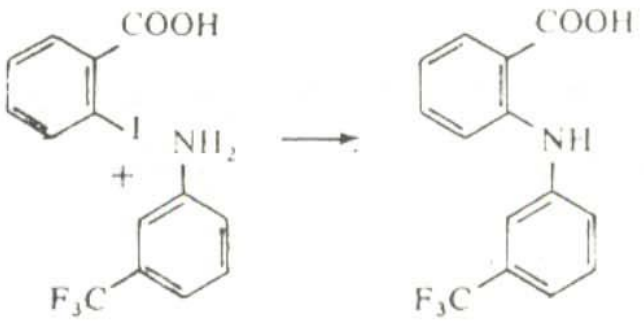
حمض فلوفيناميك Acide Flufenamique

(Arlef) (Meralen)



الاستحصـــال :

يستحصل حمض فلوفيناميك حسب مبدأ الطريقـة الواردة في استحصال حمض ميفيناميك وذلـك بمعالجـة حمض يود ـ ٢ الجاوي مـع مركب تري فلورومیتیل ـ ٣ أنيلين :



Acide flufénamique

الصفـات :

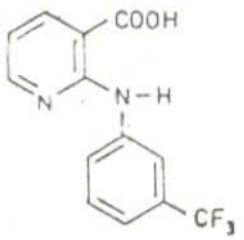
مسحوق بلوري أصفر شاحب ، عديم الرائحة • لا ينحل في الماء ، ينحل في الغول والكلوروفورم والايتر •

الاستعمـال :

يستعمل مسكنا للالم ومضادا للالتهاب وخافضا للحرارة كما هو الحال في استعمال حمض الميفيناميك ويعطى بمقدار (٤ر٠ ـ ٨ر٠) غ في اليوم • يسبب استعماله الأعراض الثانويـة نفسها التي يسببها المركب السابـق • ويجب انقاص المقدار أو ايقاف المعالجة عند حدوث الاسهال عند المريض •

حمض نيفلوميك Acide Niflumique

(Nifluril)



يعد حمض النيفلوميك مشابهـا ايزوستيريـا Isostère للمركب السابـق (حمض فلوفيناميك) ، حيث استبدلت بنواة البنزين في حمض الانترانيليك نواة البيريدين وذلك حسب قوانين Grimm في علاقة البنية ــ التأثير •

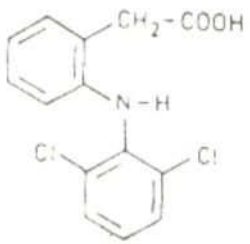
الاستعمـال :

يستعمل مسكنا للالم وخافضا للحرارة ومضادا للالتهابات في أمراض الرثية وفي تسكين آلام التشنجات الحشوية • ويعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ١) غ يوميا •

يسبب استعماله الاعراض الثانوية نفسها التي يسببها الفينيل بوتازون •

ديكلوفيناك Diclofenac

(Valtaren) (Voltarol)

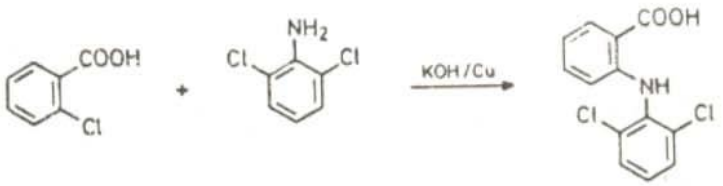


يمكن اعتبار هذا المركب ايضا من مشتقات حمض فينيل اسيتيك الواردة في بحث مشتقات حموض الكيلية عطرية • يستعمل بشكل ملح صودي •

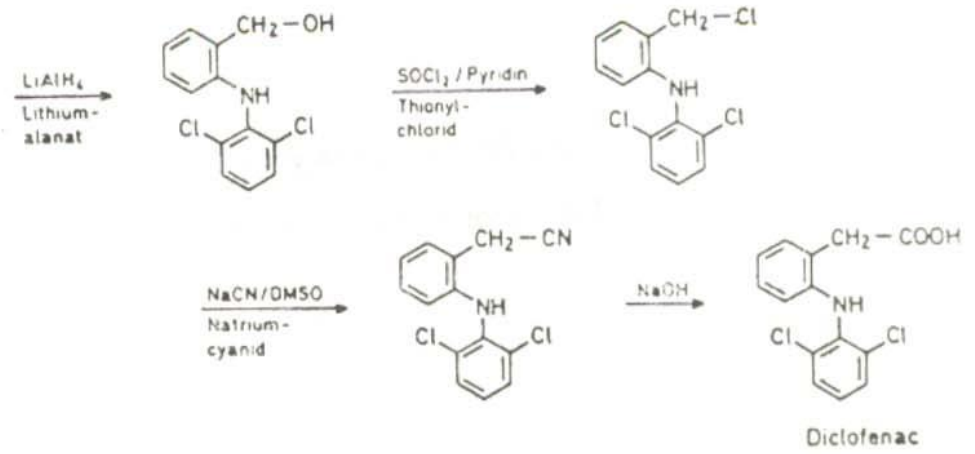
الاستحصـال :

يستحصل هذا المركب حسب عدة طرق ، نذكر منها تلك الطرق التي تعتمد

على معالجة حمض كلورو ـ ٢ الجاوي مع مركب دي كلورو ـ ٢ ، ٦ أنيلين بوجود النحاس والبوتاس فنحصل على الحمض الموافق الذي ينقص بعدد فحومه عن تلك الفحوم الموجودة في بنية الديكلوفيناك بذره فحم واحدة • نلجأ ، بغية ادخال هذا الفحم، الى ارجاع مجموعة الكاربوكسيل في هذا الحمض بواسطة رابع هيدرور الالومينوم والليثيوم الى مجموعة غولية أولية • ثم تستبدل بمجموعة الهيدروكسيل الغولية ذرة كلور بواسطة المعالجة مع كلورور التيونيل بوجود البيريدين • يعالج المشتق الكلوري الناتج مع سيانور الصوديوم في وسط مذيب الدي ميتيل سلفوكسيد فيتشكل المشتق النتريلي الذي يعالج مع الصود ليعطي الديكلوفيناك •



2-Chlor-benzoesäure | 2,6-Dichlor-anilin | 2-(2,6-Dichlor-anilino)-benzoesäure



Diclofenac

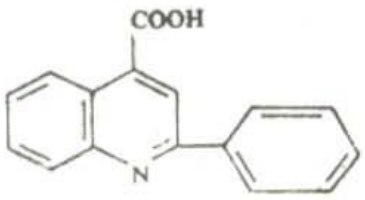
الاستعمال :

يستعمل الديكلوفيناك بشكل ملح صودي مسكنا للالم وخافضا للحرارة ومضادا للالتهاب بخاصة في معالجة امراض الرثية ونظائرها • يعطى بمقدار (٧٥ـ ١٥٠) ملغراما يوميا بشكل مضغوطات أو حبابات حقن أو تحاميل • يسبب استعماله اعراضا ثانوية مشابهة لتلك التي يسببها مركب الايبوبروفين : اعراض هضمية ، وذمة ، اضطرابات جلدية ، واضطرابات عصبية •

مشتقات كينوليئيـــة

DERIVES QUINOLEIQUES

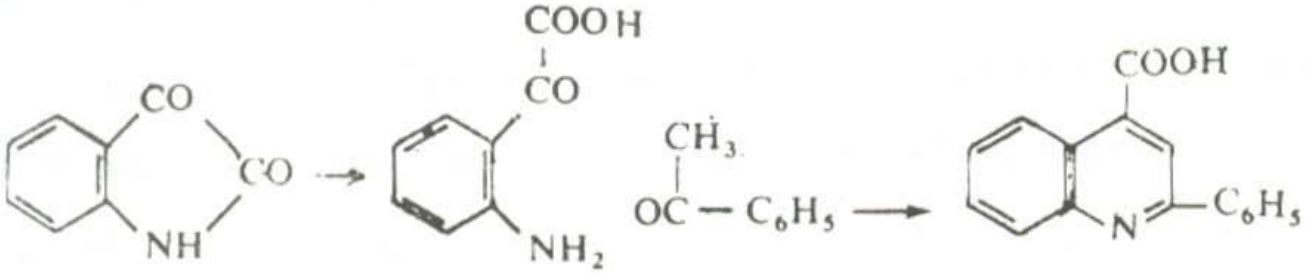
الاتوفـــان Atophan



يدعى أيضا سنكوفه ن Cinchophène

التركيب : حمض فينيل ــ ٢ كينوليئين ــ كاربوكسيليك ــ ٣

الاستحصال : يستحصل بطرق عديدة أهمها طريقة Friedlander ، تعتمد هذه الطريقة على تسخين الايزاتين مدة عشر ساعات مع الاسيتوفينون بوجود محلول البوتاس ، فيتحول الايزاتين الى حمض ايزاتيك ، وهذا يتفاعل مع الاسيتوفينون ليعطي الاتوفان .



Isatine Acide isatique

الصفـات Caractères :

الفيزيائية : مسحوق أبيض مصفر ، مر الطعم ، قليل الانحلال في الماء ينحل بكثرة في السوائل القلوية وفي أغلب المذيبات العضوية .

الكيميائية : يعطي بواسطة الوظيفة الحمضية املاحا وايسترات •

ـ يعطي محلول الاتوفان الغولي مع حمض كلور المـاء المركز وبوجود α أو β نافتول لونا احمر يزول باضافة الصود •

ـ يعطي محلوله الغولي المئوي ، لونا أحمر ، بمعالجته بمحلول فوق كلـور الحديـد •

المعايرة : يعاير بمقياس الحموضة ، يذاب الاتوفان بالغول ويعـاير بقلوي معاير بوجود الفنول فتالئين •

الاستعمال : مسكن للألم وخافض للحرارة ، يستعمل بخاصـة في النقرس والرثية ، وله قدرة عالية على اطراح حمض البول كما انه يزيد في افراز الصفراء • يعطى بمقدار (٥ر٠ ـ ٣) غ باليوم • يوجـد بشكل مضغوطات أو برشام ، كما يوجد بشكل حبابات ممزوجا مـع صفصافات الصوديوم ، تحقن بالعضل أو في الوريد • يحدث أحيانا اعراض عدم تحمل (اعراض جلدية ـ اضطرابات هضمية)•

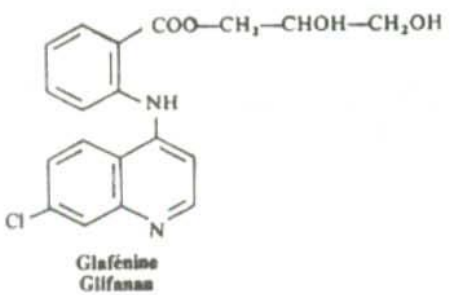
مضادات الملاريا المستعملة كمضادات للالتهابات

Antipaludiques anti-inflammatoires

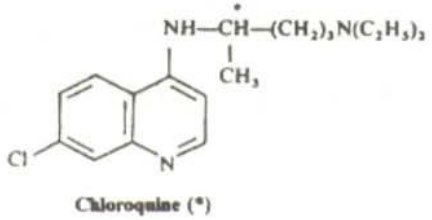
علاقـة البنية ـ التاثير :

أظهر الاستطباب الواسع بالمركبات الاصطناعية لمضادات الملاريا لفترة طويلة نتائج عظيمة في المداواة بحيث يمكن الاستفادة منها في معالجة مختلف امراض الـرثية المزمنـة • وفي الحقيقـة فـان التأثـير المثبـط أو الكاتـب للمناعـة Immuno-Supressive لمضادات الملاريا أسهم في توليـد فكرة استعمال هـذه المركبات في معالجة بعض مظاهر التحسس Phénomènes allergiques ، اذ كـان من المعروف أن الأعراض الروماتيزمية يمكـن ان تكون على علاقـة مـع مظاهر التحسس • علما بأن هذا المفهوم كان قد اكتشف بعد النتائج الجيدة التي ظهرت

لدى الرثويين المزمنين والمصابين بالملاريا بالوقت نفسه • لقد تجلى الاهتمام في هذه المشتقات في مركب الكلوروكين Chloroquine الذي اعطى نتائج جيدة في معالجة الملاريا وفي معالجة الرثية المفصلية المزمنة وفي مركب الغلافينين Golfenine الذي يستعمل بشكل رئيسي كمركب مضاد للالتهابات :



Glafénine
Glifanan



Chloroquine (*)

الكلوروكيـن Chloroquine

سيرد ذكر هذا المركب في بحث أدوية الملاريا لاحقا • يستعمل ايضا في معالجة امراض الروماتيزم ويعطى بمقدار (٢ر٠) غ يوميا عن طريق الفم ثم يخفض هذا المقدار بالتدريج عند المعالجة طويلة الامد •

غـلافينين Glafenine
(Glifonan)

علاقـة البنية ـ التاثير :

اكتشف هذا المركب عام ١٩٦٤ في اثناء البحث عن التأثير المضاد للملاريـا لمشتقات امينو ـ ٤ كينولئين الموجودة في بنية الكلوروكين •

يمكن ايضا عد هذا المركب مـن مشتقات حمض الانترانيليك ، التي تتمتع مشتقاته العطرية على الوظيفة الامينية بتأثير مضاد للالتهاب (انظر مشتقات حمض الانترانيليك) ، على اعتبار ان نواة الكينولئين هي الجزء العطري المتبادل مـع الوظيفة الامينة الاولية في بنية حمض الانترانيليك •

:

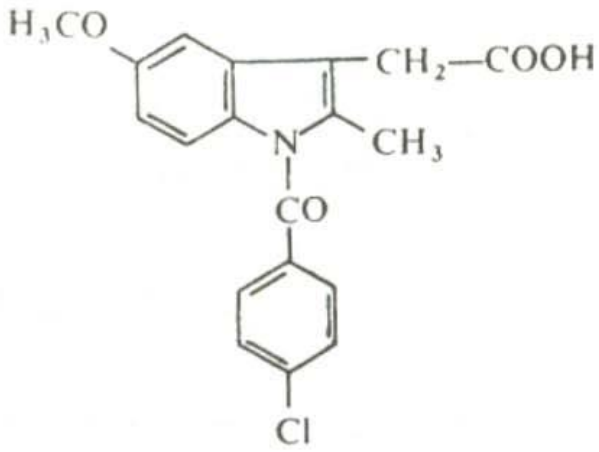
ل الغلافينين مسكنا للالم في امراض الرثية المفص
سوية • يعطى بمقدار (٦ر٠) غ في اليوم عن طريق الف
، ويمكن ايضا اعطاؤه حقنا أو بشكل تحاميل •

استعماله أعراضا ثانوية في مستوى جهاز الهضم وأعرا
الرأس واضطرابات كلوية وبعض التفاعلات التحسسية

مشتقات انـدولية

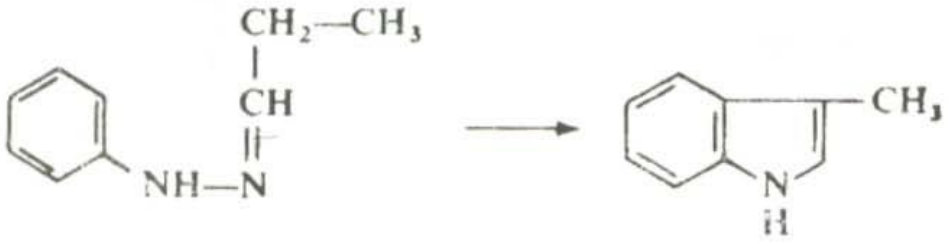
DERIVES INDOLIQUES

الانـدوميتاسين Indometacine



التركيب : حمض [(كلورو ـ ٤ بنزوئيل) ـ ١ ميتوكسي ـ ٥ ميتيل ـ ٢ اندوليل ـ ٣] الخل •

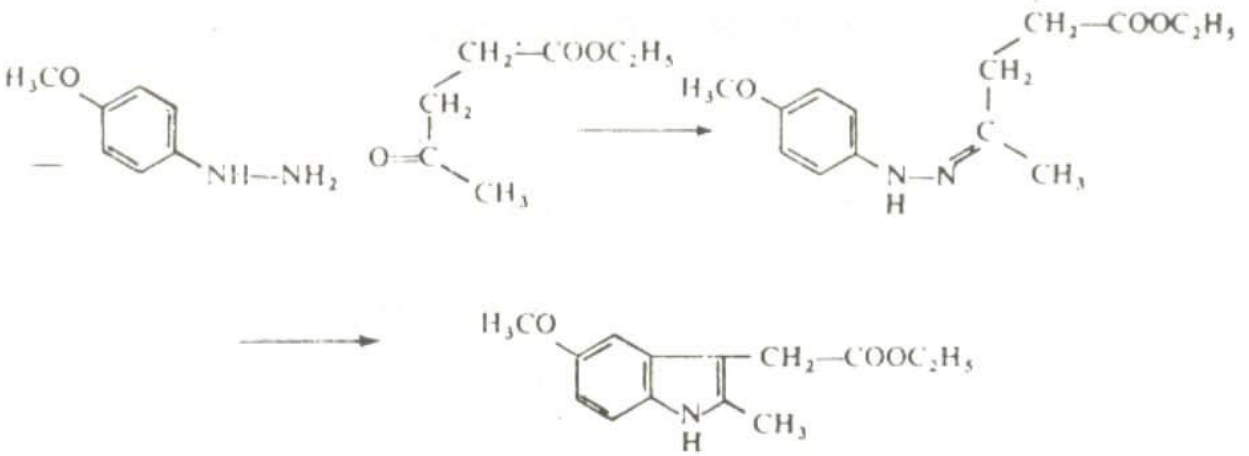
الاستحصال : يستحصل الاندوميتاسين بالطريقة العامة لاستحصال الاندولات حسب طريقة فيشر Fischer التي تعتمد على تسخين مشتقات الفينيل هيدرازون بوجود الحموض المعدنية أو كلور التوتياء فينطلق جزيء نشادر ويتحلقن الفينيل هيدرازون الى اندول •



β-méthyl indole

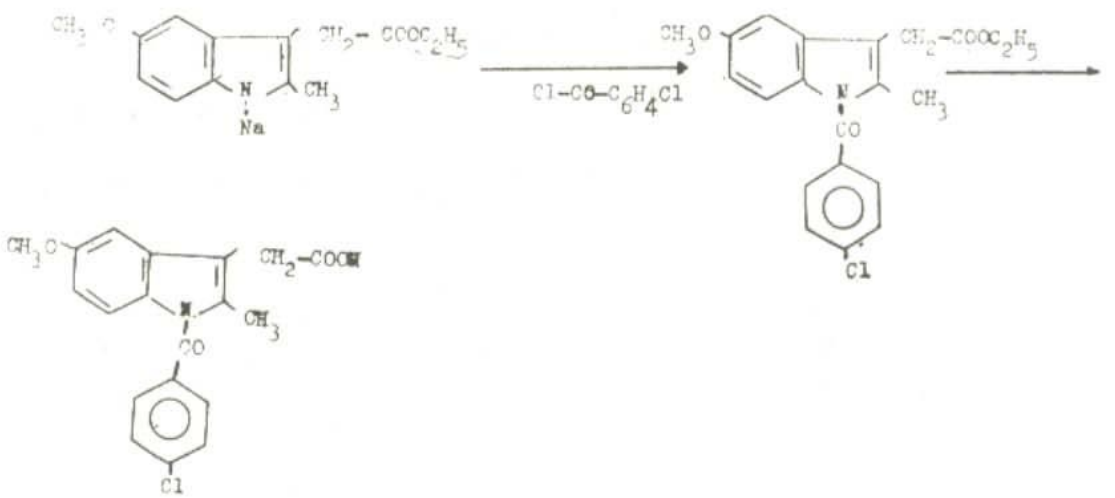
تطبق هذه الطريقة عند استحصال الاندوميتاسين على ميتوكسي ـ ٤ فينيل هيدرازون ليڤولينات الايتيل الذي يستحصل اعتبارا من ميتوكسي ـ ٤ فينيل هيدرازين مع ليڤولينات الايتيل Lévulinate d'éthyle •

يسخن الهيدرازون الناتج بوجود حمض كلور الماء ضعف النظامي في وسط غولي ، فيتكوّن حمض اندولبل اسيتيك Ac. Indolylacétique (بشكل ايستر)•



مشتق اندوليل اسيتات الايتيل

بغية ادخال مجموعة باراكلوروبنزوئيل على ذرة الآزوت ، يعالج المشتق اندوليل اسيتات مع هيدرور الصوديوم أو مع الصود فنحصل على مشتقة الصودي الذي يعالج مع كلورور باراكلورو البنزوئيل فيتشكل الايستر الذي يصبن بالصود الغولي •



ملاحظة : يتحلمه قسم من الاندوميتاسين ويتحرر حمض بارا كلورو بنزوئيك خلال عملية التصبن ، ولهذا فهناك طرق عديدة فنية تستعمل للحصول على أكبر نسبة من المردود •

الصفات : هو بلورات عديمة اللون أو مسحوق مصفر • ذو رائحة خفيفة • لا ينحل في الماء ، ينحل في الغول والخلون وفي المحاليل القلوية أو في محاليل الفحمات القلوية •

يتخرب في محاليه القلوية عند تعرضه للضوء •

الاستعمال :

الاندوميتاسين مضاد للالتهابات وخافض للحرارة ومسكن للالم أقوى من الفينيل بوتازون ، وتأثيره المضاد للالتهاب قوي جدا فهو ينقص النفوذية الشعرية ويمنع اصطناع البروستاغلاندين Prostaglandines ويعاكس تأثيراته في الأوعية وفي العضلات الملساء •

يستعمل في معالجة أمراض الرثية المفصلية والتهاب المفاصل المزمن والمتعدد ، وآلام العمود الفقري وفي النقرس ويعطى بمقدار (٥٠ ــ ١٥٠) ملغراما يوميا عن طريق الفم أو بشكل تحاميل •

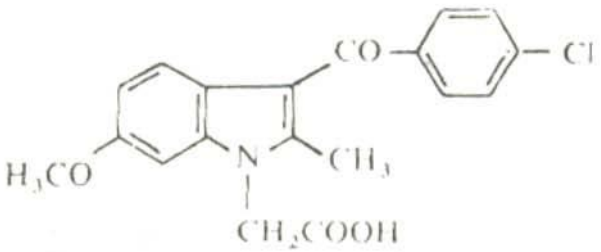
لا يعطى الاندوميتاسين للمقروحين ولا للحوامل ولا للاطفال الذين لديهم تحسس خاص للاسبرين • ولا يعطى في حالة نزف الدم • يسبب استعمال الاندوميتاسين احيانا بعض أعراض عدم التحمل مثل ألم في الرأس ،طنين في الاذن، نعاس ، واضطرابات تحسسية جلدية ، واضطرابات هضمية (قيء ، قرحة معدية ــ معوية ، واحمرار في الشرج عند الاستعمال بشكل تحاميل) • ويجب مراقبة حدوث نزف الدم بكل انواعه عند الاستعمال •

مشابهات الاندوميتاسين البنيويـة

بعد دراسة علاقة البنية ـ التأثير ، نسبة الى بنية الاندوميتاسين وتأثيره فقد تم الحصول على عدة مركبات مشابهة لـه في البنية ، بحيث يمكن عدهـا مـن ايزوستيرات Isostères الاندوميتاسين وتتمتع بالتأثـير الـدوائي نفسه تقريبا . نـذكر منهـا :

كلوميتاسين Clometacin

(Dupéran)

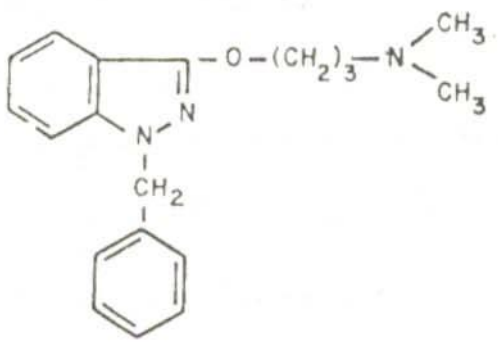


يبدي هذا المركب بنية قريبة جدا من بنية الاندوميتاسين بحيث يمكن عدهـا بنية « مقلوبة » لبنية الاندوميتاسين أو مماكب (زمير) له (Isomère) .

يستعمل الكلوميتاسين مسكنا للالم في معالجة الرثية المفصلية وآلام الاسنان والآلام الرضية « رضح » Traumatism • يعطى بمقدار (٥ر٠ ـ ٩ر٠) غ يوميا مجزأة الى عدة جرعات •

كلوريـدرات البنزيدامين Chlorhydrate de benzydamine

(Inotryl) (Diffiam)



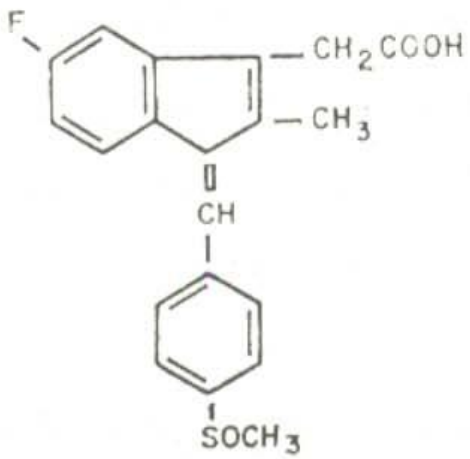
يعد البنزيدامين من مشتقات الاندازول Indazol (نواة بنزين متحدة مـع

نواة ايندازول) ، وقد تم اصطناعه تقليدا لبنية الاندوميتاسين باستبدال نو
الاندازول بنواة الاندول •

يتمتع البنزيدامين بتأثير مسكن للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب
ويعطى بمقدار (٥٠ ــ ١٥٠) ملغراما في اليوم •• يستعمل ايضا في تسكين الا
الناجم عن الرضوح Traumatismes في الانسجة الناعمة بشكل مرهم أو كري
أو تحاميل أو غسول فم •

سولينداك Sulindac

(Clinoril) (Arthrocine)



يتضح من البنية الكيمائية للسولينداك انه من ايزوستيرات ostères
لاندوميتاسين حيث تم استبدال نواة الاندين Inden بنواة الاندول المتبادلة م
الفلور في الموضع رقم (٥) ومع مجموعة ميتيل سلفوتيل بنزيليدين في الموض
رقم (١) •

يتمتع السولينداك بتأثير مسكن للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب
يستعمل في معالجة امراض الرثية المفصلية ويعطى بمقدار (٢٠٠ ــ ٤٠٠) ما
يوميا عن طريق الفم •

مشتقات حموض الكيلية عطرية

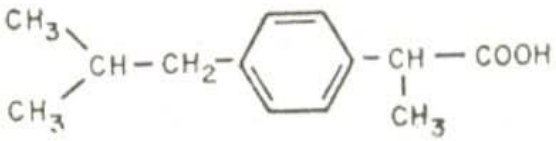
DERIVES ARYLALCANOIQUES

علاقـة البنيـة ـ التأثير :

لقد ادخلت هذه المشتقات في المداواة بعد دراسة بنية الاندوميتاسين وعدد من مشتقات حمض الخل العطرية Arylacétique • وقد تم ذلك علـى اعتبار ان مجموعة الاندول هي المجموعـة العطرية وان بقية جـذر حمض الخل المرتبطة في الموضع (٣) من بنية الاندول هي مجموعة الكيلية كاربوكسيلية • وبهذا المفهوم فقد تم اصطناع العديدمن مشتقات الحموض الكاربوكسيلية الالكيلية العطرية بغية البحث عـن تأثيرها المسكن للالم والخافض للحرارة والمضاد للالتهاب التي يتمتع بها الاندوميتاسين • وقد وجد فعلا ان بعض هذه المشتقات يتمتع بهذه التأثيرات الدوائية • ان معظم هذه المركبات هي من مشتقات حمض فينيل الخل أو حمض فينيل بروبيونيك ، نذكر من هذه المركبات :

ايبوبروفين Ibuprofen

(Brufen) (Aspifen)



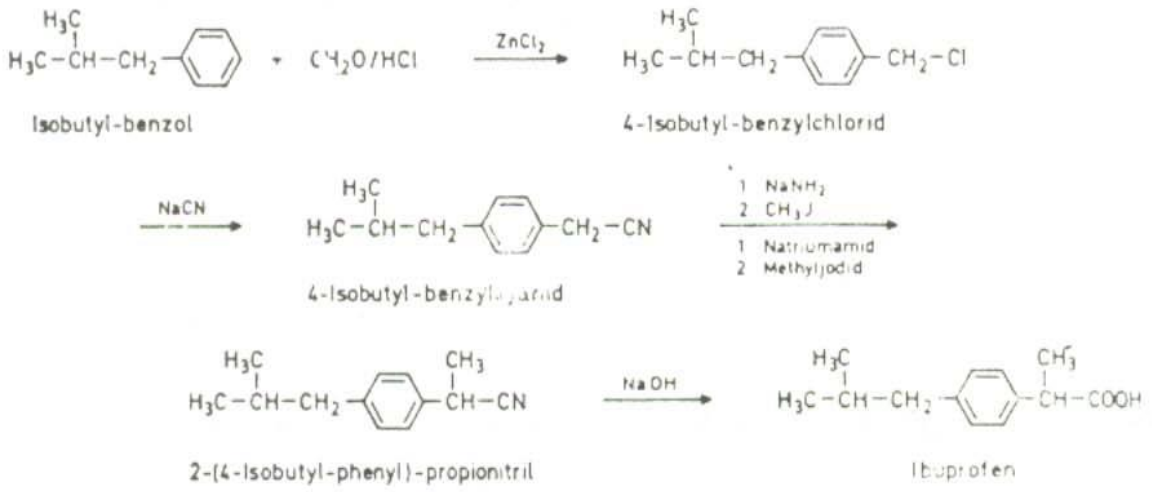
التركيب :

حمض (ايزوبوتيل ـ ٤ فينيل) ـ ٢ بروبيونيك •

الاستحصال :

يستحصل الايبوبروفين بطرق كيميائية متعددة • نذكر منها الطريقة التي تعتمد على معالجة ايزوبوتيل بنزين مع الفورمول في وسط حمضي وبوجود كلور التوتياء فيتشكل المركب ايزوبوتيل ـ ٤ كلور البنزيل • ثم يتم استبدال مجموعة نيتريلية بالكلور العضوي وذلك بالمعالجة مع سيانور الصوديوم • وبغية ادخال مجموعة ميتيل على الفحم المجاور للمجموعة النتريليه يعالج المشتق النتريلي مع يود الميتيل واميدور الصوديوم • ثم يعالج المشتق الناتج مع الصود والماء فنحصل على الايبوبروفين •

يمكن استبدال ترتيب المرحلتين الاخيرتين : أي الحصول على المجموعة الكاربوكسيلية أولا ثم ادخال مجموعة الميتيل على الفحم المجاور :



الصفات الفيزيائية :

مسحوق بلوري ابيض ، ذو رائحة وطعم مميزين • لا ينحل في الماء ، ينحل في الغول والكلوروفورم والايتر • ينحل في المحاليل القلوية • يتخرب بتعرضه للهواء والضوء ، يحفظ في أوعية ملونة محكمة الاغلاق •

الاستعمال :

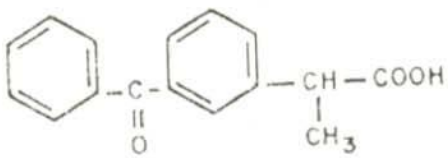
يتمتع الايبوبروفين بتأثير مسكن للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب • يستعمل في معالجة أمراض الرثية المفصلية وفي معالجة النقرس ، وفي الآلام

القطنية Lumbago وفي آلام رضوح الجهاز الحركي ويعطى بمقدار (٦ر٠ــ٢ر١)ع يوميا ثم ينقص المقدار بالتدريج •

يسبب استعماله احيانا اضطرابات معديــة ــ معويــة واضطرابات عصبية وجلدية • لا يعطى الايبوبروفين للمقروحين ولا للحوامل • ولا يعطى للذين لديهم تحسس خاص للاسبيرين • ويجب مراقبة الكريات الدمويــة في اثناء الاستعمال المديــد •

كيتوبروفين Ketoprofene

(Profenid) (Alrheumat)



التركيب :

حمض (بنزوئيل ــ ٣ فينيل) ــ ٢ بروبيونيك •

الصفات الفيزيائية :

مسحوق بلوري بلون أبيض ، عديم الرائحــة ، لا ينحل في المــاء • ينحل بسهولة في الغول والكلوروفورم والايتر •

الاستعمال :

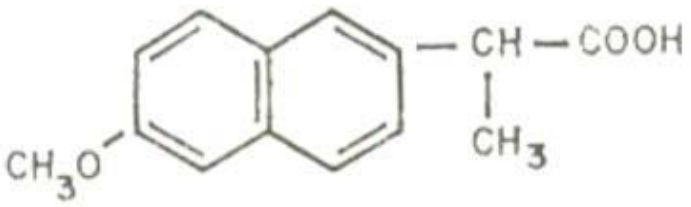
مسكن للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب • يستعمل في معالجة أمراض الرثية المفصلية وفي حالة الفصال العظمي Osthéoarthrite .

يعطى بمقدار (١٠٠ ــ ٢٠٠) ملغ في اليوم عن طريــق الفم مــع وجبات الطعام • ويعطى ايضا بشكل تحاميل •

يسبب الأعراض الجانبية التي يسببها الايبوبروفين

نابروكسين Naproxen

(Proxen) (Naprosyn)



(ميتوكسي ـ ٦ نافتيل ـ ٢) ـ ٢ بروبيونيك ويستعمل
ذي •

للالم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب • يستعمل في معالجة
معالجة آلام المفاصل والعظام وفي تسكين آلام انقطاع
Amenorrhée وفي النقرس الحاد يعطى بمقدار (٥٠ر ـ ١)
ل الفم أو بشكل تحاميل •

ستعمال النابروكسين الاعراض الجانبية نفسها التي
وله محاذير الاستعمال نفسها •

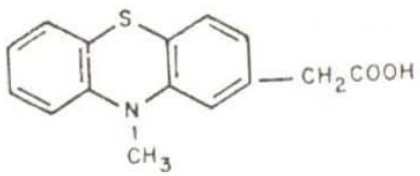
مشتقات الفينوتيازين الحمضية

DERIVES ACIDE DE LA PHENOTHIAZINE

لقد أدخلت بعض مشتقات الفينوتيازين الكاربوكسيلية حديثا في الم
كمركبات مضادة للالتهاب • نذكر من هذه المشتقات :

حمض ميتيازينيك Acide Metiazinique

(Soripal)

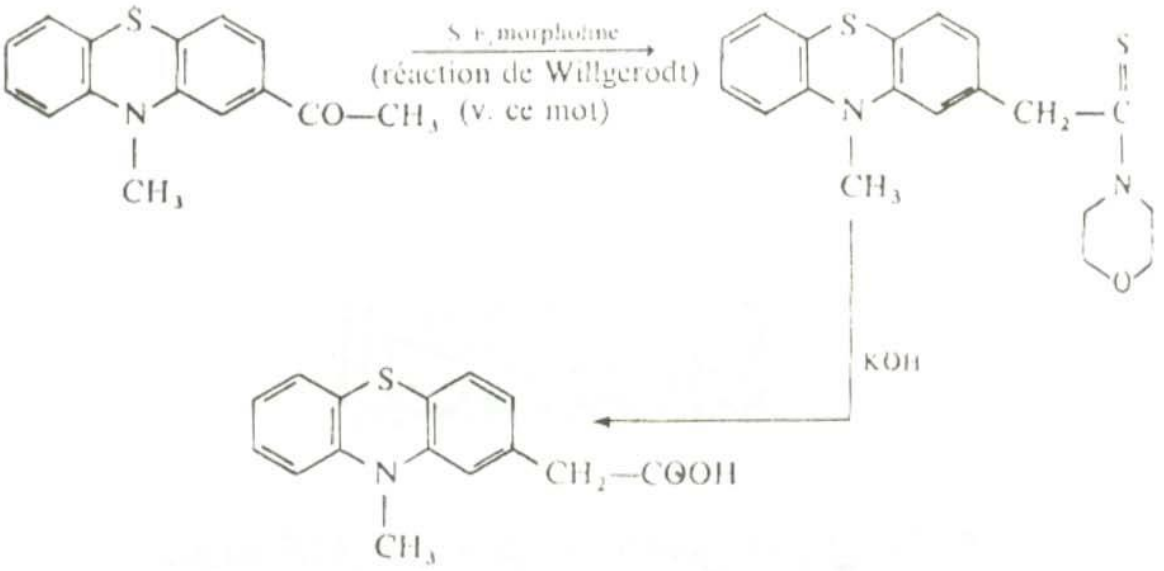


التركيب :

حمض (ميتيل ــ ١٠ فينوتيازين ــ ٢ ايل) الخل •

الاستحصـــال :

يستحصل حمض الميتيازينيك من معالجة مركب اسيتيل ــ ٢ **ميتيل** ـ
فينوتيازين مع الكبريت والمورفولين (حسب تفاعل فيلجرود willgerodt) فيت
المشتق الكبريتي الذي يعالج مع البوتاس ليعطي حمض الميتيازينيك :

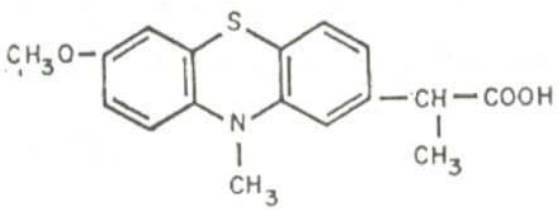


الاستعمـــال :

مسكن للالم ومضاد للالتهاب • يستعمل في معالجة امراض الرثية المفصلية ويعطى بمقدار (١ ــ ٢) غ مجزأة على عدة جرعات في اليوم عن طريق الفم • لا يعطى للمقروحين ولا في حالة نزف الدم •

حمض بروتيزينيك Acide Protizinique

(Pirocrid)



التركيب :

حمض (ميتوكسي ــ ٧ فينوتيازين ــ ٢ ايل) ــ ٢ بروبيونيك •

الاستعمـــال :

مسكن للالم ومضاد للالتهاب ، يستعمل في معالجة امـــراض الرثية المفصلية ويعطى بمقدار (٥ر٠ ــ ١) غ يوميا عن طريق الفم •

يسبب استعماله احيانا بعض الاضطرابات الهضمية والجلدية •