

First Semester (2020)



Pharmaceutical Chemistry II

*Topic 1*

# Analgesics, Antipyretics, and NSAIDs

**Dr. Maher Darwish**

Pharmaceutical Chemistry and Drug Control



## مصادر المواد الدوائية وطرق اكتشافها

1. Primitive Medicine; Folklore, witchcraft, etc. Also from observing the reaction of some animals to particular herbs.
2. Natural source: Drugs obtained through the extraction of plants, animals and microorganism such as aspirin, digitalis, penicillin, Vit D and morphine.
3. Synthetic source: Drugs obtained through the random screening of many synthetic chemicals and its development.
4. Happy Chance (Serendipity) : Discovery is by chance not by any premeditated effort.
5. Rational Drug Design (SAR)

## ما هي الكيمياء الصيدلانية وبماذا تهتم؟

- تخصص علمي يجمع بين الكيمياء والصيدلة
- تبحث في المواد الدوائية:

- (a) استخلاص **Extraction** المركبات الفعالة وعزلها **Isolation**
- (b) تحديد بنيتها الكيميائية العامة والفراغية **Structure** واصطناعها في المختبر **Synthesis**
- (c) قياس درجة ثباتها **Stability** وسرعة تخرّبها **Degradation**
- (d) وضع الطرق الخاصة لمعايرتها **Assay** وتحديد ذاتيتها **Identification**

لدراسة أي مركب من وجهة نظر الكيمياء الصيدلانية يجب أن نسلط الضوء على نقاط عدة:

١. الصيغة الكيميائية وتقسّم إلى:

- ✓ الصيغة المستوية.
- ✓ الصيغة الفراغية.
- ✓ الصيغة ثلاثية الأبعاد.

٢. الخصائص الفيزيائية للمركب وتشمل:

- ✓ وصف المادة: ما لون المركب؟، هل له رائحة؟، هل هو صلب أم سائل؟...
- ✓ الثوابت الفيزيائية، مثل: درجة الانصهار، درجة الغليان، الوزن الجزيئي، الشكل البلوري، القدرة التدويرية، قرينة الانكسار، الكثافة، الانحلالية..

### ٣. الخصائص الكيميائية:

- ✓ مبدأ اصطناع المركب.
- ✓ ذاتية المركب وتستند على :
- ⊗ المجموعات الوظيفية،
- ⊗ تفاعلات مميزة للمركب.
- ✓ معايرة المركب وتستند على:
- ⊗ المعرفة بالذاتية
- ⊗ تحديد نقاوة المادة

### ٤. الخصائص الفارماكولوجية والعلاجية:

- تعتمد على معرفتنا ب:
- ✓ علم الأدوية وتستند على ADMET :
  - A : Absorption الامتصاص.
  - D : Distributing التوزيع.

M : Metabolism استقلاب.

E : Elimination الإخراج.

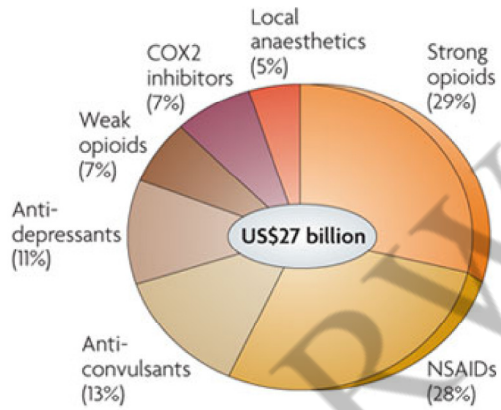
T : Toxicity سمية.

- ✓ الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics التي تهتم بالنقل إلى ما هنالك..
- ✓ الحركية الدوائية Pharmacokinetics التي تهتم بالأنزيمات وإلى ما هنالك..
- ✓ الاستعمال، الجرعة، التأثير الجانبي للدواء.

# Analgesics, Antipyretics, and NSAIDs

Market Share of Pain Medications in 2009

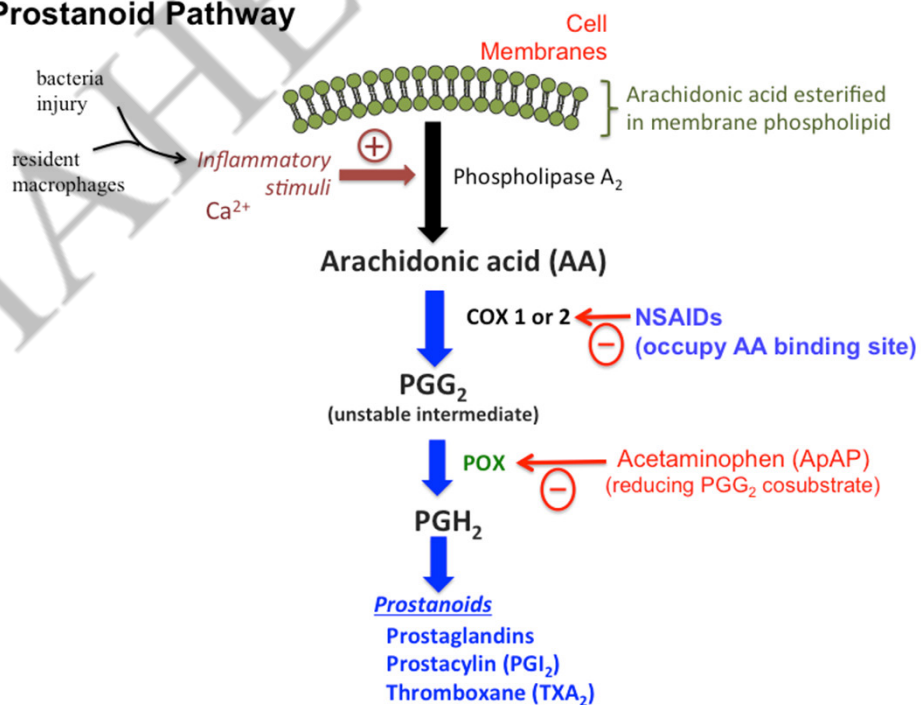
التأثير المضاد للألم أخف من المورفين لذلك تسمى مسكنات الألم الخفيفة المواد الأفيونية



Nature Reviews | Drug Discovery

Total world pain market in 2013 is estimated to be above \$25 billion

## Prostanoid Pathway



## Analgesics, Antipyretics, and NSAIDs

1- الحموض الفنولية ومشتقاتها

2- مشتقات الأنيلين

3- مشتقات البيرازول

4- مشتقات حمض الأنترانيليك

5- مشتقات كينولينية

6- مشتقات إندولية

7- مشتقات حموض ألكيلية عطرية

8- مشتقات الأوكسيكام

9- مثبطات السيكلوأوكسيجيناز 2 الانتقائية

التصنيف الكيميائي

1

## Aromatic Phenolic Acids

1- Salicylic acid

2- Sodium Salicylate

3- Methyl Salicylate

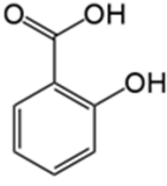
4- Salophen

5- Acetylsalicylic acid

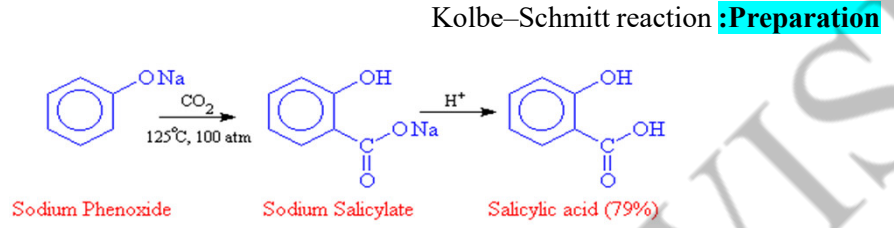
6- Diflunisal

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 1- Salysilic acid



2-Hydroxybenzoic acid



### The Kolbe Synthesis

- مخبرياً حسب طريقة Kolbe بمعالجة فينات الصوديوم الجافة بتيار من غاز الكربون وبدرجة حرارة 125 م وتحت الضغط، ثم يعالج الناتج بحمض كلور الماء.
- لا تستخدم حرارة أعلى من 140 م حتى لا تتفكك ساليصيلات الصوديوم إلى فنول وغاز  $\text{CO}_2$ .
- استخدام فينات البوتاسيوم يؤدي إلى الحصول على المشتق **بارا** بدل المشتق **أورثو** (بارا هيدروكسي بنزويك أسيد).

## Phenolic acids الفنولية الحموض

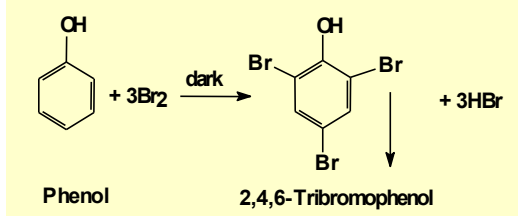
### 1- Salysilic acid

#### :Charactrestics

- **الفيزيائية:** ينصهر بدرجة 157 م وبتصعد بالحرارة الخفيفة – ضعيف الانحلال بالماء البارد وينحل بالماء الحار والكحول والإيثر
- **الكيميائية:** يعطي تفاعلات  $\text{C}_6\text{H}_5$  و  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-OH}$  و  $\text{-COOH}$
- تفاعلات الكربوكسيل : أملاح مع الشوارد المعدنية (كربونات الصوديوم) - إيسترات مع الكحولات - أميدات مع الأمينات
- تفاعلات زمرة الفنول: فينات مع المؤكسدات - بيركلوريد الحديد لون بنفسجي - إيسترات مع الحموض الكربوكسيلية

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 1- Salicylic acid



Compound	substitution products	Reaction time (min)
Phenol	+ 3HBr	45
Salicylic acid	+ 3HBr + CO <sub>2</sub>	45
Aspirin	+ CH <sub>3</sub> COONa + H <sub>2</sub> O	45

#### :Assay

- Bromometric: (برومات وبروميد) يعاير الساليسيليك ثم تعابير زيادة البروم بيودييد فيتحرر اليود الذي يعاير بتحت كبريتيت.
- معايرة حجمية (في وسط كحولي) بوجود الفنون فتالين..... لماذا؟

#### :Uses

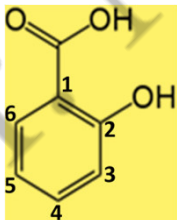
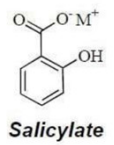
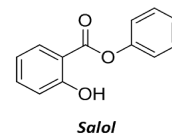
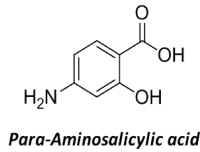
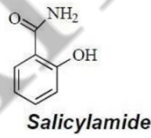
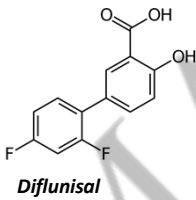
- مطهر ومضاد تعفن (كمرهم)
- حافظ للمواد الغذائية
- حال للتقرنات الجلدية (كمحاليل)
- مضاد للألم وخافض للحرارة:
- مضاد للرثية (مثبط للهالورونيداز)

(عادة يمتص في المعدة لأنه يملك خواص حمضية لكن يتم تليسه ليصل للأعضاء)



## Phenolic acids الفنولية الحموض

### علاقة البنية بالتأثير SAR

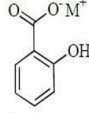


□ الجزء الفعال هو أيون الساليسيلات (الوظيفة الحمضية مسؤولة عن الآثار الجانبية أيضاً)

- Salol: مطهر للمجري البولية
- PAS: مضاد للعصيات السلية
- Salicylamide: مسكن ألم ولكنه ليس مضاد التهاب (ضعيف كمضاد للرثية)
- Diflunisal: الاستبدال على الموضع 5 يزيد الفعالية المضادة للالتهاب
- الهيدروكسيل في الموضع ميثا (3) أو بارا (4) يلغي الفعالية
- إضافة هالوجين للحلقة العطرية يزيد الفعالية والسمية (3-4-5-6)

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 2- Salicylate



Salicylate

M+ = Na<sup>+</sup>, Sodium

M+ = 1/2 Mg<sup>2+</sup> Magnesium

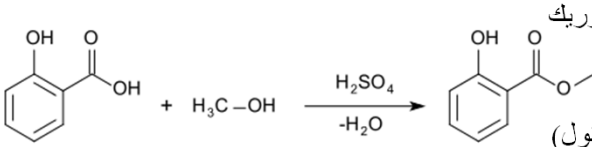
#### سالييلات الصوديوم:

- التحضير: حمض الساليسيليك مع كربونات الصوديوم (لا يستعمل هيدروكسيد الصوديوم)
- خافض للحرارة ومضاد التهاب نوعي للروماتيزم المفصلي الحاد

#### سالييلات المغنزيوم:

- تستعمل عندما يكون تناول الملح الصودي مقيداً وتتميز بآثار جانبية هضمية أقل
- Acute Arthrorheumatism

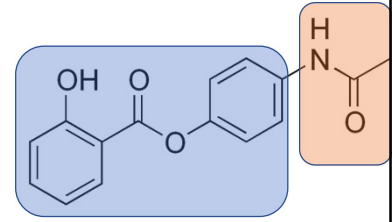
#### سالييلات الميثيل:



- التحضير: حمض الساليسيليك مع الكحول الميثيلي بوجود حمض السلفوريك
- تعابر بقرينة التصبن
- لا تستعمل داخلاً بسبب خواصها السامة (تستقلب لساليسيليك أسيد ومثانول)

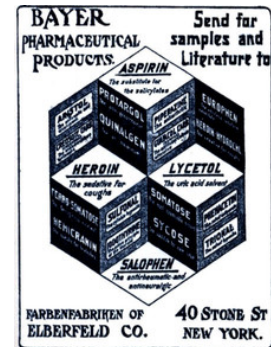
## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 3- Salophen



Acetaminosalol

- It is an esterification product of [salicylic acid](#) and [paracetamol](#).
- It was marketed by [Bayer](#) under the brand name **Salophen** as an analgesic in the late 19th and early 20th centuries.
- الزمرة الإضافية لتحسين الاستخدام الداخلي لأن البقية كلها استعمالاتها خارجية
- مركب تاريخي لم يعد يستعمل
- تجميعه لزمريتين دوائيتين لا يعني انه يجمع فعالية الزمريتين معا

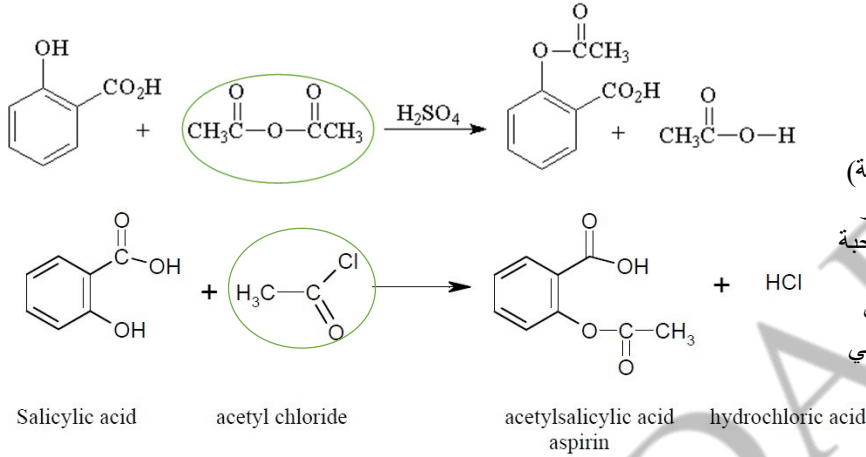




## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 4- Aspirin

**Preparation:** إن أسترة الزمرة الكحولية لحمض الساليسيليك باستخدام بلا ماء حمض الخل (acetic anhydride) أو باستخدام كلوريد الأستيل (Acetyl chloride) تؤدي إلى تشكل الأسبرين.



- لأول مرة هنا الهدف هو زمرة الكحول الفنولية وليس زمرة الكربوكسيل
- الأسبرين أفضل من الساليسيليك
- أقل خاصة حمضية (أقل اذية معدية)
- امتصاصه المعوي أفضل لأنه أكثر حبا للدم بسبب حجب الزمرة المحبة للماء
- يتحول في الدم لحمض الساليسيليك وحمض الأستيك وينتقل للدم ويعطي التأثير الفعال

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 4- Aspirin

#### :Charactrestics



- الفيزيائية:
- بودة بلورية حامضة - قليل الانحلال بالماء - ينحل في الكحول والإيثر
- يتحملة بالماء لحمض الساليسيليك وحمض الأستيك ولذلك يكون مخرشاً

#### الكيميائية:

- تفاعله مع حمض السلفوريك (الكبريت) يعطي راسب أبيض هو حمض الساليسيليك
- لا يعطي لون بنفسجي مع بيركلوريد الحديد مباشرة وإنما يحدث ذلك ببطء (التحول للون البنفسجي يحتاج حملة الأسبرين للساليسيليك اولا)

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 4- Aspirin

#### :Assay

#### • طريقة استروك ASTRUC:

- تعابير أولاً الوظيفة الحمضية مباشرة بالصود
- تعابير الوظيفة الإستيرية بزيادة من الصود وتعابير زيادة الصود بالحمض

#### • طريقة دستور الأدوية الدولي:

- تعابير الوظيفتين مباشرة بفائض من الصود مع التسخين تحت مبرد صاعد
- تعابير زيادة الصود بالحمض

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 4- Aspirin

#### :Uses

1. مسكن للألم من خلال تأثيره على PG
2. خافض حرارة من خلال تأثيره على Hypothalamus
3. مضاد التهاب جرعة (2 غ)
4. مضاد تكس الصفحات (حتى 200 ملغ)
5. طارح لحمض البول (Uric acid)
6. مضاد أكسدة ومضاد سرطان، الجرعة بين (0.5 - 4 غ)

## Phenolic acids الفنولية الحموض

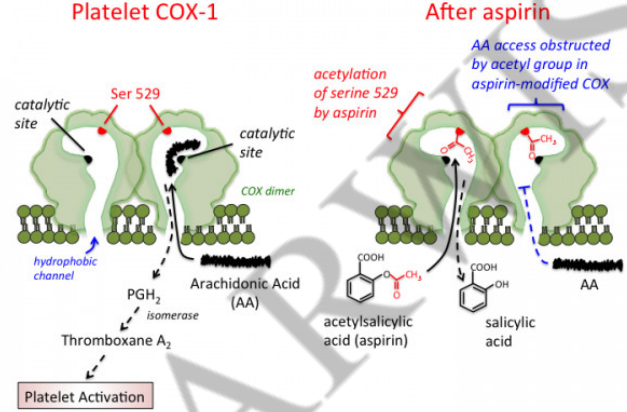
### 4- Aspirin

#### • 4. Effect on platelets

☆ Low doses of aspirin can inhibit platelet aggregation and produce a slightly prolonged bleeding time by irreversible inhibition of platelet COX.

☆ Low doses of aspirin can irreversibly inhibit the production of TXA<sub>2</sub> in platelets without markedly interfering with PGI<sub>2</sub> production in endothelial cells.

☆ In general, Aspirin should be stopped 1 week prior to surgery to avoid bleeding complication.



## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 4- Aspirin

#### :Contraindication

1. لا يعطى في حالة القرحة والنزوفات الدموية
2. يعطى بحذر عند مرضى الربو (لأن تثبيط طريق COX ينشط طريق LOX وبالتالي زيادة الليكوترين وزيادة إنتاج المخاط وتضيق قصبي)
3. لا يجمع مع مميعات الدم أو الهيبارين ومضادات الالتهاب الأخرى
4. لا يعطى مع الكورتيزون
5. لا يعطى للأطفال تحت سن 14 (Reye's Syndrome): اعتلال الدماغ الحاد الالتهابي وقصور الكبد التنكسي الشحمي

## Phenolic acids الفنولية الحموض

### 5- Diflunisal

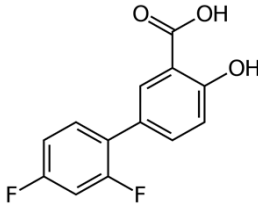
• مشتق 2، 4 ثنائي فلورو فينيل على الموقع 5 في حمض الساليسيليك

• الهدف: الحصول على مركب أفضل من الأسبرين:

- أكثر فعالية (المجموعة الكارهة للماء تجعل الامتصاص أفضل)

- مدة تأثير أطول (استقلاب كبدى ضعيف)

- أقل تأثيرات جانبية (جرعة أقل - لا يستقلب إلى حمض ساليسيليك)

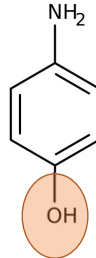


Diflunisal

الرابط بين جزئي الفينيل رابط تشاركي كربوني صعب الفصل

2

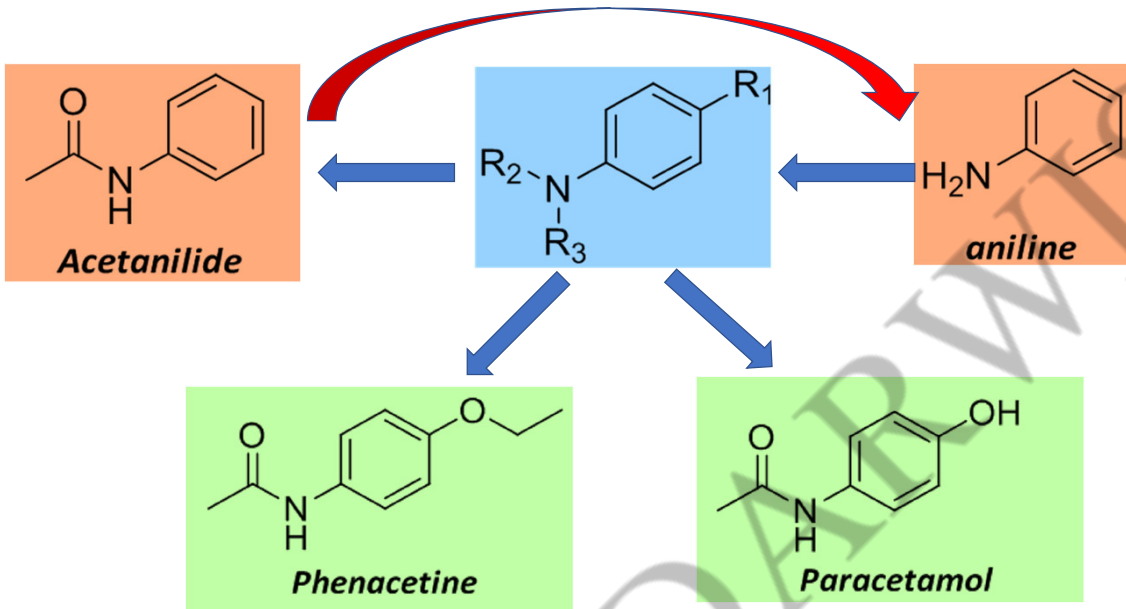
## Aniline and P-Aminophenol Derivatives



Acetaminophen

## مشتقات الأنيلين وبارا أمينو فينول

### علاقة البنية بالتأثير SAR



• على عكس الأمينات الألكيلية فإن قلوبتها ضعيفة جداً، ويعتبر الأنيلين من أبسطها، إلا أنه يعتبر مادة سامة (الجرعة القاتلة 1غ)، لذلك كان من غير الممكن الاستفادة من خواصه المضادة لارتفاع الحرارة في المداواة. حيث يتحد الأنيلين مع الهيموغلوبين ويحوّله إلى شكل عديم القدرة على نقل الأكسجين. لذلك تم اصطناع مشتقات الأنيلين بهدف التقليل من السمية والاستفادة من خواصها الدوائية، وقد مرت هذه المحاولات بالمراحل التالية:

1. تم تحضير مشتقات حمضية بإبدال الجذر R<sub>2</sub> بجذر حمضي كما في الفورم أنيليد أو الأسيت أنيليد، حيث يعتبر الأسيتانيليد أول هذه المشتقات. إلا أن هذه المركبات ضعيفة الثبات وتحلل في العضوية بسهولة معطية الأنيلين السام. دعي الأسيتانيليد أيضاً أنتي فيبرين وهو من أقدم مضادات الألم والحرارة، يحضر بتأثير تفاعل بلا ماء حمض الخل مع الأنيلين. يؤثر بشكل خاص في آلام الرأس والأسنان، إلا أنه يكون عديم التأثير في امراض الروماتيزم. لا يستعمل حالياً بسبب سميته العالية الناجمة عن تحلله بسهولة في العضوية إلى الأنيلين، إلا أنه يعتبر ضعيف السمية إذا ما قورن بالأنيلين.

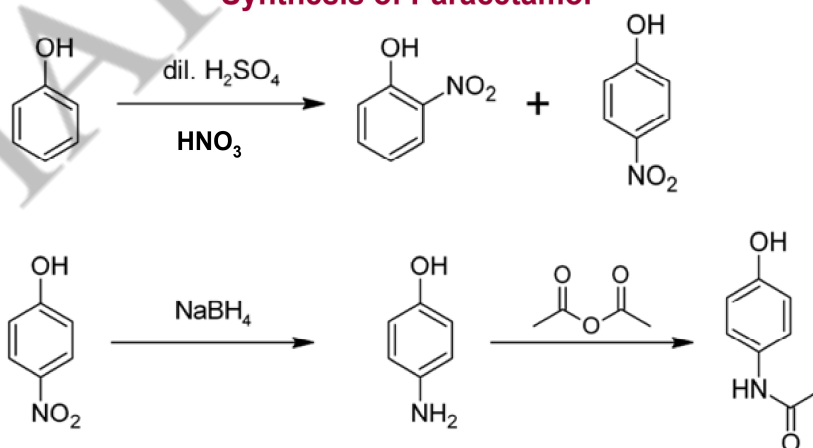
2. إن استبدال الموقع بارا (الجزر  $R_1$ ) بجذر هيدروكسيلي (إضافة إلى المشتقات أورثو وميتا) يشكل ما يعرف بالفينولات الأمينية، والتي تعد أقل سمية من الأنيلين حيث تعتبر المشتقات بارا أهمها لأنها تنتج من استقلاب الأنيلين في العضوية وسميتها أقل من الأشكال الأخرى وتأثيرها المضاد للحرارة شديد، إلا أن سميتها ما تزال أعلى من الحد المسموح به.

3. تم ادخال تعديلات على هذه المركبات وكان اولها أستلة الزمرة الأمينية حيث تم تحضير مركب بارا أستيل أمينوفينول (أسيت أمينوفين/باراسيتامول). كما لوحظ انخفاض درجة السمية بتحضير المشتقات الإيترية (إيترات بارا أمينوفينول)، وكان أفضل هذه الإيترات المشتق الإيتيلي والذي عرف بالفيناسيتين.

### مشتقات الأنيلين وبارا أمينو فينول

#### Acetaminophen

#### Synthesis of Paracetamol



يمكن أن يستحصل عليه بإرجاع (اختزال) البارانتروأنيلين في حمض الأسيتيك الثلجي، ثم أستلة البارا- أمينوفينول الناتج بأكسيد الأسيتيك (بلاماء حمض الأسيتيك).

## مشتقات الأنيولين وبارا أمينو فينول

### Acetaminophen

#### :Characteristics

- الفيزيائية: شكل بلوري أبيض - قليل الذوبان في الماء والإيثر - ذواب في الماء الساخن والكحول

#### الاستعمال:

- خافض للحرارة ومسكن للألم ولكنه لا يملك التأثير المضاد للالتهاب
- ثابت في المحاليل المائية لذلك يتوفر بأشكال سائلة
- يعطى بجرعة 0.5-2 غ يومياً



## 3

### Pyrazole Derivatives

#### 1- Antipyrine

#### 2- Propyphenazone

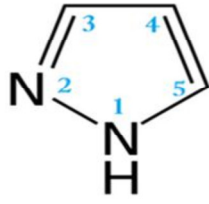
#### 3- Pyramidon

#### 4- Novalgine

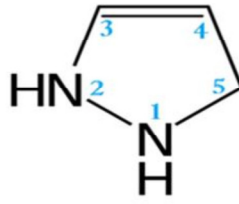
#### 5- Phenylbutazone

- معظم هذه المركبات قديمة استعملت بكثرة كمسكنة للألم وخافضة للحرارة
- أوقف استعمالها حديثاً بسبب أثارها الجانبية وظهور مركبات أحدث أقوى وأقل تأثيرات جانبية

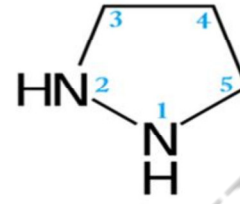
## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives



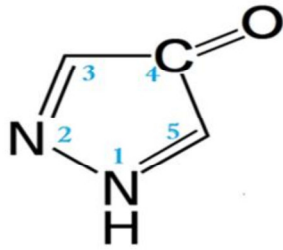
Pyrazole



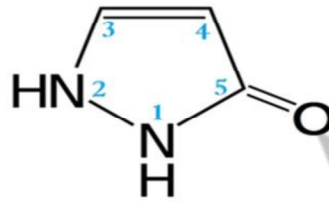
Pyrazoline



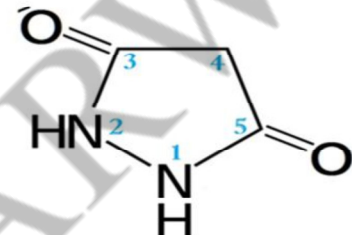
Pyrazolidine



Pyrazole-one

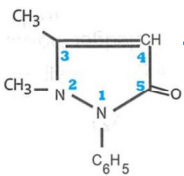


Pyrazoline-one



Pyrazolidine-dione

## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives



### 1-Antipyrin (Phenazone)

#### :Characteristics

- الفيزيائية: ينحل بالماء والكحول والكلوروفورم – يتصعد ثم يختفي بالتسخين الشديد
- الكيميائية:

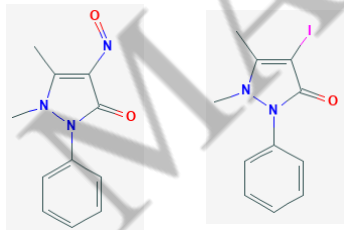
يعتبر الأنتي بيرين مادة مرجعة لوجود الوظيفة الكيتونية ذو خاصية كيتونية إينولية بسبب قرب الهيدروجين الحركي من مجموعة الكيتون مما يسمح له بالانتقال.

#### :Organic nitrogen base reactions

- مع دراجندروف (يود البوتاسيوم واليزموت) تفاعل لوني.
- مع ماير (ثنائي كلور الزئبق و يود البوتاسيوم) تفاعل لوني.

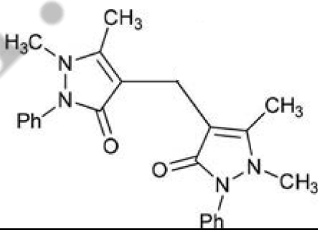
#### :Reactive hydrogen (4)

- 1- مع حمض النتريك أو نترت الصوديوم تعطي لون أخضر
- 2- مع الفورمول (بوسط حمضي) يعطي ميثان مضاعف الأنتي بيرين
- 3- مع اليود تعطي راسب Iodoantipyrine
- 4- مع بيروكلوريد الحديد يعطي معقد أحمر دموي



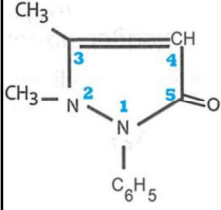
4-Nitrosoantipyrine

Iodoantipyrine





## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives



### 1-Antipyrin (Phenazone)

#### :Assay

#### :Iodometric

- يعاير بفائض من اليود
- تعاير زيادة اليود بتحت الكبريتيت
- كل جزيء أنتي بيرين يستهلك ذرتي يود

#### :Uses

- 1- لم يعد يستخدم داخلياً كمسكن ألم وخافض حرارة (امتصاصه المعوي ضعيف ويحتاج جرعة عالية 1-4 غ)
- 2- يستخدم كمقبض وقاطع للنزوف خارجياً بشكل محلول ٢٠%
- 3- كاشف كيميائي (يتفاعل مع بعض المركبات والأنزيمات)

## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

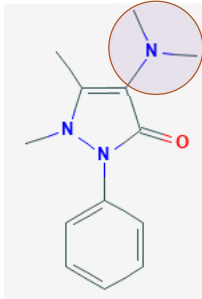
- وبسبب اقتصار استخدام الأنتي بيرين على الاستخدام الخارجي تم اصطناع مشتقات منه تعطي التأثير المطلوب دون أن تسبب سمية بسبب الجرعة الزائدة، وتم الحصول عليها خلال تبديل الهيدروجين بمجموعات أخرى.
- بروبيفينازون: أقوى من أنتي بيرين
- بيراميدون: مسكن ألم خافض حرارة أقوى 2-3 مرات.....اضطرابات هضمية و ينقص الكريات البيض.....اووقف
- نوفالجين : أقوى من البيراميدون كمسكن ألم.....نفس السابق

أما إذا وجدت مجموعة كيتون  
أصبح للمركب خصائص مضادة  
للالتهاب أقوى

إذا كان لدينا مجموعة كيتون واحدة  
للمركب خصائص تسكينية وخافضة  
للحرارة ومضادة للالتهاب لكن  
الخصائص الخافضة للحرارة والمسكنة  
أقوى

## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

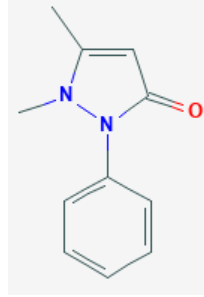
علاقة البنية بالتأثير SAR



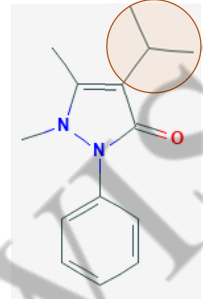
Pyramidon  
Aminophenazone  
Amidopyrine

جذر ثنائي ميثيل أمين

غ 0.5-0.25



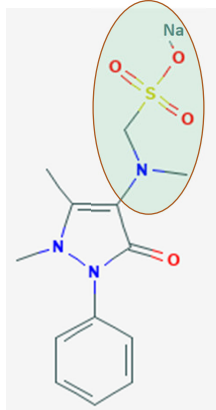
غ 4-1



Propyphenazone

جذر إيزوبروبيل

غ 0.5-0.3



Novalgine Dipyron Noramidopyrine

ميثيل أمينو ميثان سلفونات الصوديوم

غ 3-1

## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### 2-Phenylbutazone (Butazolidine)

Phenylbutazone - 4.5 (pKa)

**Characteristics:**

• الفيزيائية: لا ينحل بالماء وقليل الانحلال بالمذيبات العضوية

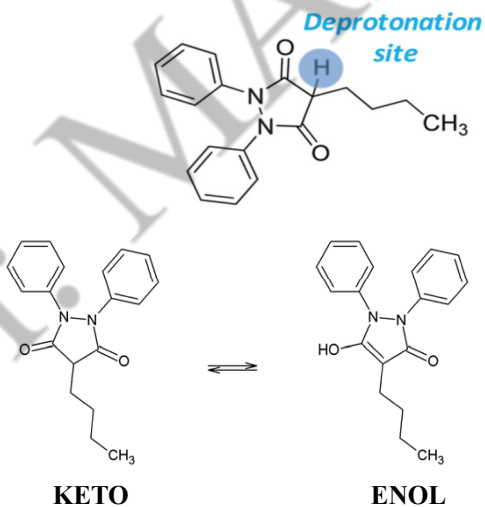
UV lambda max=264 nm

• الكيميائية:

1- خاصة حمضية لوجود الهيدروجين النشط:

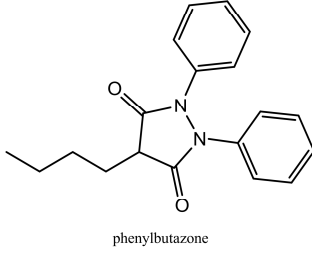
انحلالية بالمحاليل القلوية وأملاح غير منحلة مع المعادن الثقيلة

2- مع البروم في وسط كحولي يعطي راسب أصفر



## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### 2-Phenylbutazone (Butazolidine)



#### :Characteristics

3- حلمهة بالحموض (هيدروكلويك أو أستيك)

ليعطي ثنائي فينيل هيدرازين

ومن ثم البنزيدين

الذي يعطي تفاعل ديازرة مع حمض النتروز

وبإضافة بيثا الناقتول يعطي راسب بني محمر

## مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### 2-Phenylbutazone (Butazolidine)

#### :Assay

معايرة حمضية – أساسية بوسط لا مائي (أسيتون): يعاير بالصود بوجود الفئول قتالنين وتجري تجربة شاهد

#### :Uses

- مضاد التهاب بشكل أساسي
- مسكن ألم وخافض حرارة ومضاد للتشنج وخافض لحمض البول بجرعة (200-400 ملغ)
- يسبب قرحات معدية ويؤثر على الصيغة الدموية، لذلك لم يعد يستخدم داخلياً مثل باقي المركبات.

# 4

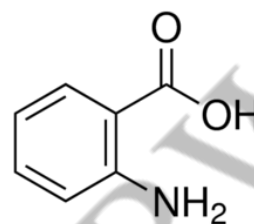
## Anthranilic Acid Derivatives

1- Mefenamic Acid

2- Flufenamic Acid

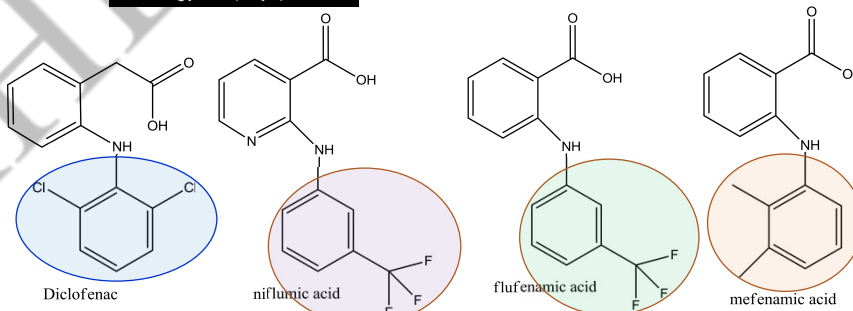
3- Niflumic Acid

4- Diclofenac



### علاقة البنية بالتأثير SAR

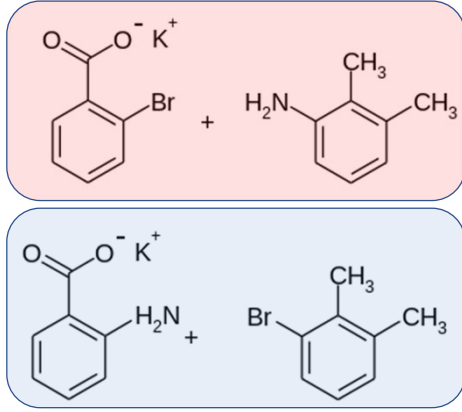
• CF<sub>3</sub> يسبب امتصاص أسرع من CH<sub>3</sub> وبالتالي نحصل على بدء تأثير أسرع وسمية أعلى وبالتالي نستخدم جرعة أقل....  
 • حلقة البيريدين تزيد من سرعة الاستقلاب وبالتالي تسريع الأطراح الجولي وتخفيف السمية



- The position of acidic function is critical for activity (ORTHO), anthranilic acid derivatives are active where as meta and para benzoic acid analogues are not.
- Replacement of carboxylic acid functions with the isosteric tetrazole has little effect on the activity.
- The NH moiety of anthranilic acid appears to be essential for activity since replacement of NH functional group with O, CH<sub>2</sub>, S, SO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> or NCOCH<sub>3</sub> functionalities significantly reduce the activity.
- Substitution on the anthranilic acid ring generally reduced the activity.
- In di-substituted derivatives, where the nature of two substituent is the same, 2',3' di-substitution appear to be the most effective (mefenamic acid).
- The anti-inflammatory activity order was generally 3'>2'>4' for mono substitution with CF<sub>3</sub> group (flufenamic acid)
- The opposite: the 2'Cl derivative being more potent than 3'Cl analogue.

## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

### 1- Mefenamic Acid



#### Preparation

يستحصل حمض الميفيناميك بمعالجة الملح البوتاسي لحمض بروم 2- البنزونيك مع ثنائي ميثيل -2، 3 أنيلين. أو معالجة الملح البوتاسي لحمض الأنثرانيليك مع أحد المشتقات الهالوجينية ثنائي ميثيل -2، 3 بروم 1 الفينيل حيث يتم التفاعل بوجود حفاز من النحاس وأحد أملاحه

#### Charactrestics

محلول بلوري بلون أبيض، لا ينحل في الماء، قليل الانحلال في الكحول والكلوروفورم والأثير، ينحل في المحاليل القلوية. محب للدمس ← امتصاصية جيدة ← سمية أعلى

## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

### 1- Mefenamic Acid

#### Pharmacological action and uses

- 1- مسكن للألم و يملك خواصاً متوسطة مضادة للالتهاب حيث يثبط اصطناع البروستاغلاندين.
  - 2- Rheumatic disorders and Dysmenorrhea.
- يعطى بمقدار (0.5 — 1.5) غ يومياً عن طريق الفم للبالغين.
  - لا ينصح باستعماله عند الأطفال أو النساء الحوامل.
  - لا يستمر العلاج لاكثر من أسبوع.

#### Contraindication

- يبدي استعماله المتكرر أعراض عدم تحمل مشابهة لتلك التي يبديها الفينيل بوتازون ولاسيما الاضطرابات الهضمية والجلدية واضطرابات الكريات الدموية.
- لا يعطى للذين لديهم قرحة أو التهابات في مستوى المعدة أو الأمعاء.
- يستعمل بحذر في حالة قصور الكبد والكلى وينصح بعدم استعماله في حالة مرض الصرع.



## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

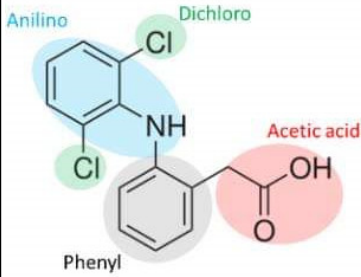


How to memorize drug structures

NSAID of aryl acetic acid derivatives

**Diclofenac**

2-[2-(2,6-dichloroanilino)phenyl] acetic acid



### 2- Diclofenac

#### :Defenition

• الديكلوفيناك [حمض أورثو (2، 6 ثنائي كلوروأنيلىنو) فينيل الأسيتيك] هو من مشتقات الحموض الألكيلية العطرية Arylalkanoic acids ولكنه وضع هنا إلى جانب مشتقات حمض الأنثرانيليك لإبراز القرابة البنوية بينهما، يستعمل هذا الحمض بشكل ديكلوفيناك الصوديوم أو البوتاسيوم.

#### :Charactrestics

مسحوق بلوري أبيض ضارب إلى الأصفر أو الكريمي، عديم الرائحة، مسترطب، قليل الذوبان في الماء.

## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

### 2- Diclofenac

#### :Pharmacological action and uses

• أدخل الديكلوفيناك في المداواة عام 1974 في اليابان ويسوق حالياً في 120 بلداً ويعتقد أنه الأكثر استعمالاً من بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في العالم. فهو يملك خواصاً مسكنة للألم وخافضة للحرارة ومضادة للالتهاب:

- يعد أقوى بمرتين من الأندوميثاسين وب450 مرة من الأسبرين كمضاد التهاب
- يعد أقوى بـ 6 مرات من الأندوميثاسين وبـ 40 مرة من الأسبرين كمسكن ألم
- يعد أقوى بمرتين من الأندوميثاسين وب350 مرة من الأسبرين كخافض حرارة

• ديكلوفيناك هو الوحيد من بين NSAIDs الذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة:

- 1- يثبط تحرر الأراكيدونيك أسيد ويحرض إعادة قبضه Reuptake مما يؤدي لنقص توافره الدموي.
- 2- يثبط COX التي تحول حمض الأراكيدونيك إلى البروستاغلاندينات (أقوى بـ 3 - 1000 مرة من NSIADs الأخرى) بما يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات والبروموكسانات.
- 3- يثبط مسلك الليبواو كسيجيناز مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوتريينات leukotrienes، خاصة النمط B4.

## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

### 2- Diclofenac

#### :Pharmacological action and uses

- يمتص بسرعة بعد الإعطاء بطريق الفم ويصل إلى مستوياته العظمى في الدم بعد 1.5-2.5 ساعة.
- يرتبط بنسبة عالية مع بروتينات الدم (99.5)، الألبومين، على نحو رئيس.
- يستعمل الديكلوفيناك الصودي في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي والتهاب الفقار الروماتويدي spondylitis ankylosing.
- يسبب استعماله أعراضاً ثانوية مشابهة لتلك التي يسببها الأيبوبروفين (هضمية، جلدية، عصبية).
- ولا يعطى للمقروحين ولا للنساء الحوامل ولا للذين لديهم تحسس من الأسبيرين.

## مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid

### 2- Diclofenac

كلما كان للمركب تثبت أقل على بروتينات البلازما يعطي تأثير أسرع ويدوم لفترة قصيرة، وكلما زاد التثبيت يعطي تأثير بطئ ومديد يدوم لفترة أطول.

- ملاحظة:
- وجود CL في المركب يساعد على نفاذه إلى الجهاز العصبي ويؤثر على النفسية بشكل ايجابي 😊.

## مشتقات حمض الأنثرائينيك Anthranilic Acid

### 2- Diclofenac



#### ملاحظة هامة:

يتواجد الديكلوفيناك بشكل ملح صودي أو بوتاسي ولكن **الأفضل هو البوتاسي** لأن:  
← الصودي أكثر قلوية و يسبب ارتفاع في الضغط أكثر من البوتاسي ،  
← نفاذ البوتاسي أسرع لأن حجمه أصغر ← تأثير أسرع .  
وهذا المركب يجهد التصفية الكلوية لذلك يجب ترشيد استهلاكه.  
للمركب سرعة امتصاص عالية لوجود CL.

عند امتصاص (الديكلوفيناك قسم يمتص بشكله الكامل وقسم يمتص بشكله الشاردي (أي يتحلل عن (K / Na) ، وتمتص الشاردة أيضا بمفردها لتعمل على تأثيراتها الخاصة داخل العضوية.

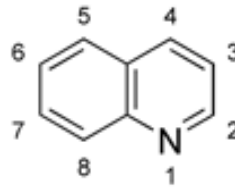
#### هل يملك تأثيرات على الجملة العصبية المركزية؟؟

بالرغم من أنه ينفذ للجملة العصبية المركزية، ولكن لا!!! يعتبر مسكن مركزي، لأن الجزء النافذ صغير جداً ولا يكفي للحصول على تأثير مسكن مركزي، لذلك المرضى الذين يتناولون الديكلوفيناك **باستمرار** ممكن أن يشعروا بالقليل من الراحة (حالة من التهذئة النفسية).

# 5

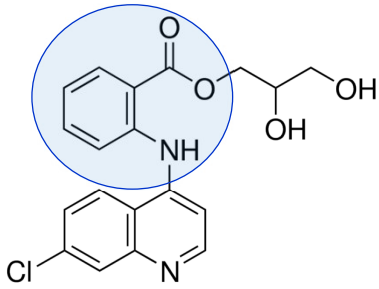
## Quinoline Derivatives

- 1- Atophan
- 2- Chloroquine
- 2- Glafenine





## مشتقات الكينولين Quinoline Derivatives



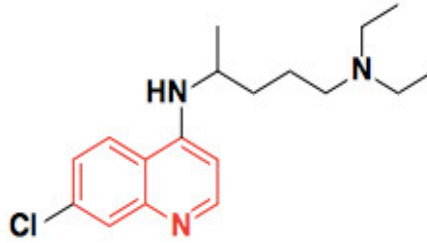
**Glafenine**

Antimalarial Anti-inflammatory

Anthranilic Derivative

التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن  
والعصاب والألام الحشوية

Risk of [anaphylaxis](#) and [acute kidney failure](#)

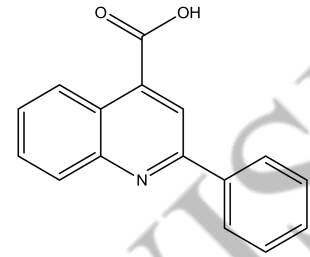


**Chloroquine**

Antimalarial Anti-inflammatory

لعلاج الملاريا

التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن



**Atophan  
(Cinchophene)**

• مسكن ألم وخافض حرارة

• يستعمل في النقرس والروماتيزم

• أعراض عدم تحمل هضمية وجلدية

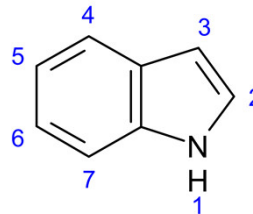
**6**

## Indolic Derivatives

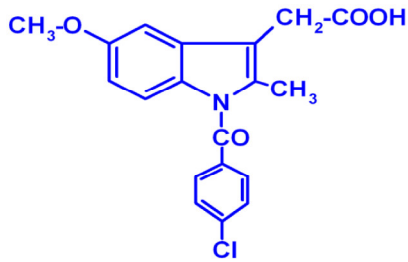
**1- Indomethacin**

**2- Clomethacin**

**2- Sulindac**



## مشتقات الإندول Indolic Derivatives



### 1-Indomethacin

#### :Characteristics

##### الفيزيائية:

- لا ينحل بالماء وينحل قليلاً في الكحول والأسيتون وفي المحاليل القلوية.
- يتخرب في محاليله القلوية عند التعرض للضوء.

##### الكيميائية:

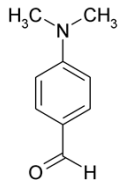
1- خاصة حمضية (pKa=3.4-4) أقوى من الديكوفيناك (pKa=4.5-4.8)

2- طيف الامتصاص في الأشعة فوق البنفسجية ( $\lambda_{max} = 318 \text{ nm}$ )

3- طيف الأشعة تحت الحمراء IR spectroscopy

4- محلوله الكحولي + هيدروكسيل أمين ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) (بوسط قلوي بوجود كلوريد الحديد) ← لون أحمر بنفسجي

5- محلوله الكحولي + دي ميثيل أمينو بنزالدهيد ← راسب ينحل بالرج ← لون أخضر مزرق إذا سخن في حمام مائي



p-dimethylamino benzaldehyde

## مشتقات الإندول Indolic Derivatives

### 1-Indomethacin

#### :Assay

• يعاير بمقياس (حمض-أساس بوسط لامائي): يحل بالأسيتون ويضاف فنول فتالئين ثم يعاير بالصبود.

• يعاير بمطيافية الأشعة فوق البنفسجية UV-Spectroscopy

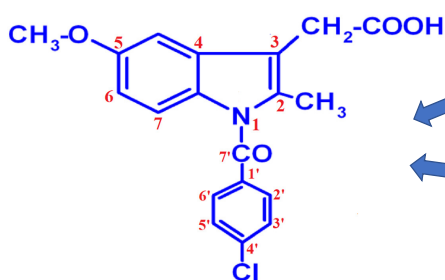
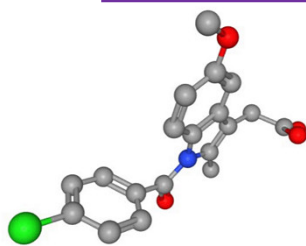
#### :Pharmacological action and uses

1. مسكن ألم وخافض للحرارة
2. من أقوى مضادات الالتهاب (أقوى من الأسبرين والفينيل بوتازون): ينقص النفوذية الشعرية ويثبط COX
3. علاج التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن (rheumatoid arthritis) - التهاب الفقار الروماتويدي (ankylosing spondylitis) - الفصال العظمي (osteoarthritis) - النقرس (gouty arthritis)
4. آلام عثر الطمث (Dysmenorrhea)
5. منع الولادة المبكرة (premature labor) نظراً لتأثيره المثبط لاصطناع PG

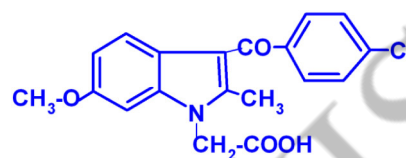


## مشتقات الإندول Indolic Derivatives

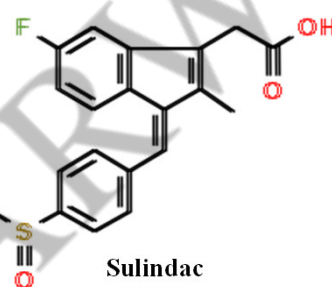
### علاقة البنية بالتأثير SAR



Indomethacin



Clomethacin



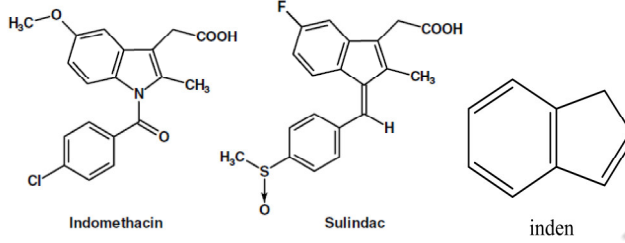
Sulindac

### علاقة البنية بالتأثير SAR

1. The carboxyl group is **essential** for anti-inflammatory activity.
2. The center of acidity is located on carbon atom adjacent to a flat surface represented by aromatic or heteroaromatic.
3. Increasing the distance to two to three carbons decrease (↓) activity.
4. Substitution of methyl group on the carbon atom separating the acid centre from the aromatic ring increase (↑) the anti-inflammatory activity.
5. Position 5 on the indole moiety is very flexible: -OCH<sub>3</sub>, -F (**Sulindac**), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> all exhibit activity.
6. Position 2 on the indole moiety: methyl is more active than phenyl.
7. N in indole ring is not essential for activity, can be substituted with C (**Sulindac**)
8. Presence of chlorine or fluorine or CF<sub>3</sub> or CH<sub>3</sub>SO- (**Sulindac**) groups at para position of phenyl group also exhibits anti-inflammatory activity.

## مشتقات الإندول Indolic Derivatives

### Sulindac

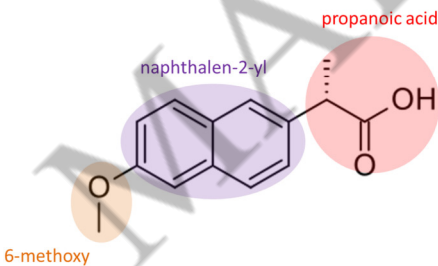


- يحوي حلقة الإندين (Indin): مشابهات الإندول الإيزوستيرية (Isosteric).
- يحوي ذرة فلور بدل الميثوكسي بالموقع (5) ومجموعة ميثيل سلفونيل بنزليدين بالموقع (1)
- مسكن ألم خافض حرارة ومضاد للالتهاب (النقرس الروماتيزمي).
- يعتبر طليعة دواء (Prodrug) يستقلب في الجسم إلى مركب مثبط لـ COX بقوة تعادل الأسبرين بثمانية أضعاف.
- قوته المضادة للالتهاب نصف قوة الإندوميثاسين إلا أن سميته أقل.

## مشتقات حمض الأريل بروبيونيك Arylpropionic acid derivatives

### Naproxen

(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid



تتأكسد لهيدروكسيل وتسهل انطراح المركب وتخفف من سميته



### 1- Naproxen

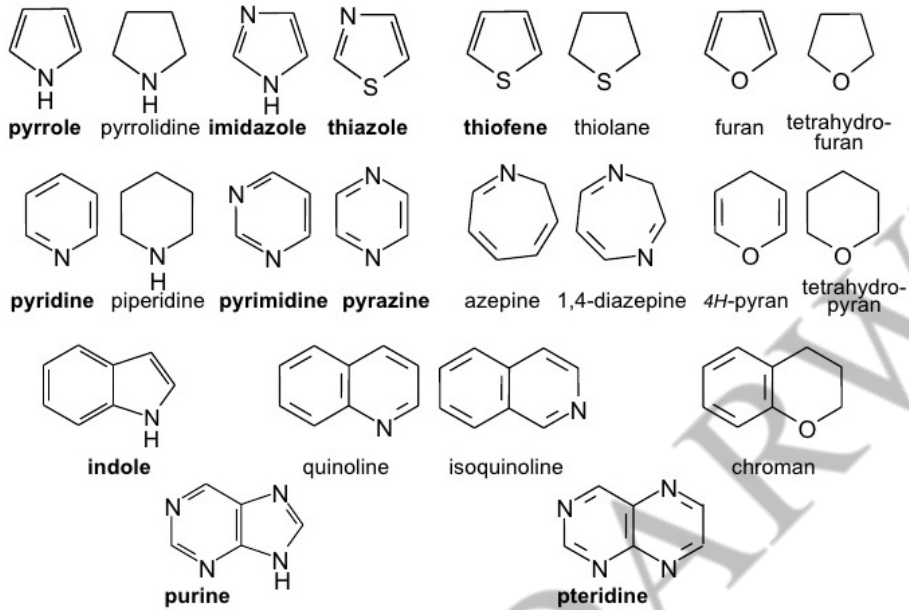
#### :Charactrestics

- قليل الانحلال في المحاليل الحمضية، ينحل في المحاليل القلوية
- يتخرب بالتعرض للضوء.

#### :Pharmacological action and uses

- أقوى من الأسبرين كمسكن للألم وأضعف من الإندوميثاسين (10%).
- أقوى من الأسبرين كخافض للحرارة (22 مرة) ومن الإندوميثاسين (1.2 مرة).
- التأثير المولد للقرحة متوسط:
- سولينداك < نابروكسين < أسبرين < إندوميثاسين < كيتوبروفين

## Common rings, Continue.....

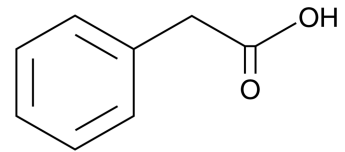


# 7

## Alkylalkanoic Acids Derivatives

### 1- Arylethanoic (Arylacetic) acid derivatives:

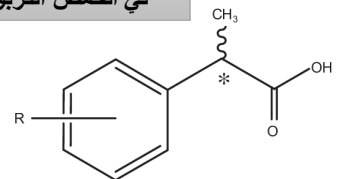
- A. Indomethacin
- B. Sulindac
- C. Diclofenac
- D. Nabumetone



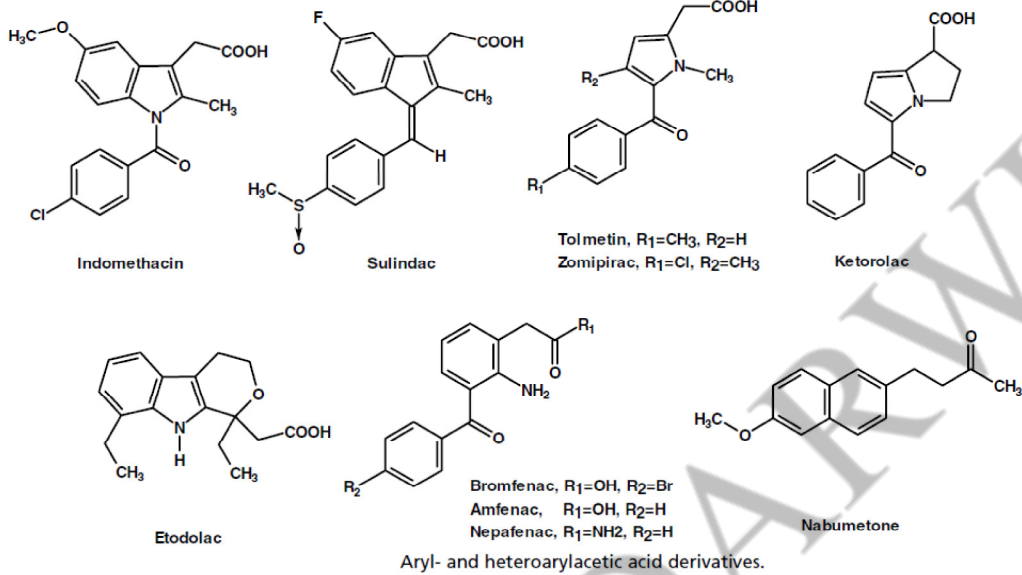
استبدال هيدروجين محمول على الكربون 2 في الحمض الكربوكسيلي بحلقة فينيل

### 2- Arylpropionic acid derivatives:

- A. Profens
- B. Naproxin



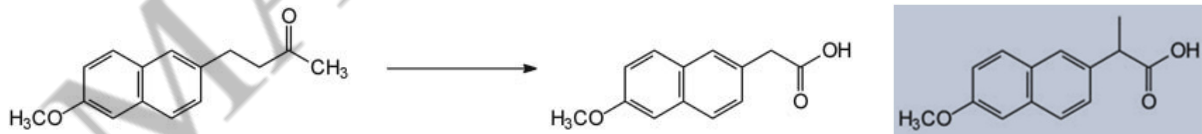
## مشتقات حمض الأريل أستيك Arylacetic acid derivatives



## مشتقات حمض الأريل أستيك Arylacetic acid derivatives

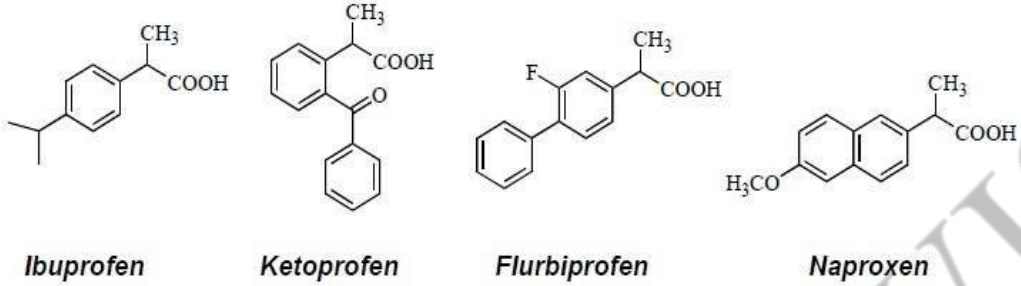
### Nabumetone

- الوحيد بين NSAIDs الذي يمثل طبيعة دواء غير حمضية Non acidic prodrug.
- يستقلب إلى (6-Methoxy-2-naphthyl)-2-acetic acid القريب بنيوياً من النابروكسين.



- أقوى بـ 13 مرة من الأسبرين كمضاد التهاب وأضعف منه كمسكن ألم.
- نصف فعالية الأندوميتاسين المضادة للالتهاب.
- نصف فعالية الديكوفيناك المضادة للالتهاب.
- ميزته الأساسية هي قلة الآثار الجانبية الهضمية لكونه طبيعة دواء غير حمضية.

## مشتقات حمض الأريل بروبيونيك Arylpropionic acid derivatives

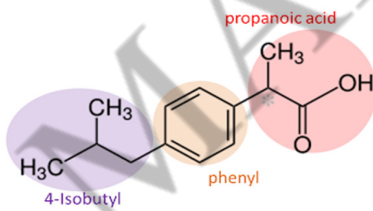


- يعزز إدخال مجموعة الميثيل على الكربون ألفا في القسم الحمضي لمشتقات حمض الأسيتيك التأثيرات المضادة للالتهاب وينقص الآثار الجانبية.
- تحوي زمرة الأريل بروبيونيك مركز عدم تناظر مرآتي (Chiral) بما يميزها عن مشتقات الأريل أستيك وهي تؤثر بشكل كبير على الخصائص الفارماكولوجية.
- تسوق هذه الأدوية عادة بشكل مزيج راسيمي (Racemic) إلا أن المصاوغ المرآتي الميمن (S)-(+)-enantiomer أقوى من المصاوغ المرآتي الميسر (R)-(-)-enantiomer.
- النسبة (S/R) لتنشيط اصطناع البروستاغلاندين هي قرابة 160 مرة في الزجاج إلا أنها متعادلة في الأحياء.

## مشتقات حمض الأريل بروبيونيك Arylpropionic acid derivatives

### Ibuprofen

2-(4-Isobutylphenyl)propanoic acid



### 1- Ibuprofen

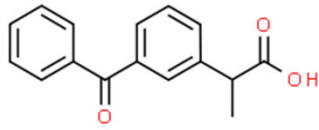
#### :Characteristics

- لا ينحل في الماء، ينحل في الكحول والكلوروفورم والأثير، ينحل في المحاليل القلوية
- يتخرب بالتعرض للضوء.

#### :Pharmacological action and uses

- أقوى من الأسبرين وأضعف من الإندوميثاسين كمضاد التهاب.
- يوجد للإيبوبروفين متصاوغين ميمن وميسر، لكن الميمن أقوى، وضمن الجسم يتحول الشكل الميسر إلى الشكل الميمن، حيث يقوم الكبد باستقلابه وتحويله إلى شكل واحد وهو الشكل الفعال النهائي الذي يعطي التأثير.
- عند وصول الدواء إلى المعدة قسم يمتص وقسم يتخرب بسبب الحموضة العالية: (50%) من الدواء يتخرب.
- القسم الآخر يذهب للأمعاء حيث يتأين قسم و يتخرب الباقي (90%).
- القسم المتبقي الغير متأين هو الذي يمتص ويذهب للدورة الدموية ويمر على الكبد، ومنه إلى الدم، حيث يرتبط قسم بسيط منه بالمستقبلات و القسم الأكبر يرتبط ببروتينات الدم كمخزن له يحرره عند انخفاض التراكيز البلازمية.

## علاقة البنية بالتأثير SAR

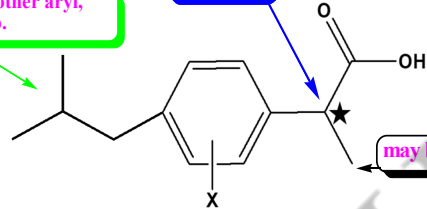


**Ketoprofen**

- يثبط اصطناع PG
- يثبط اصطناع Leukotrienes
- يثبط هجرة الكريات البيضاء الالتهابية للمفاصل

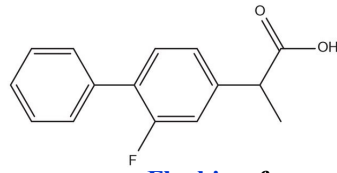
may be replaced by other aryl, heterocycle group.

S-isomer



may be methyl or ethyl

substituted by fluorine and chlorine, best activity



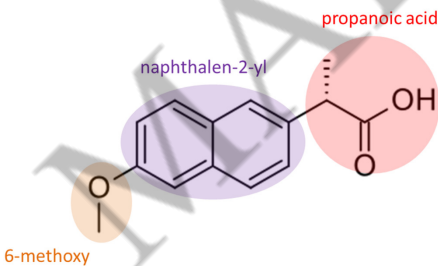
**Flurbiprofen**

- يثبط اصطناع PG
- يثبط اصطناع Leukotrienes
- يثبط هجرة الكريات البيضاء الالتهابية للمفاصل

## مشتقات حمض الأريل بروبيونيك Arylpropionic acid derivatives

### Naproxen

(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid



تتأكسد لهيدروكسيل وتسهل انطراح المركب وتخفف من سميته



### 2- Naproxen

#### :Charactrestics

- قليل الانحلال في المحاليل الحمضية، ينحل في المحاليل القلوية
- يتخرب بالتعرض للضوء.

#### :Pharmacological action and uses

- أقوى من الأسبرين كمسكن للألم وأضعف من الإندوميثاسين (10%).
- أقوى من الأسبرين كخافض للحرارة (22 مرة) ومن الإندوميثاسين (1.2 مرة).
- التأثير المولد للقرحة متوسط:
- سولينداك < نابروكسين < أسبرين < إندوميثاسين < كيتوبروفين



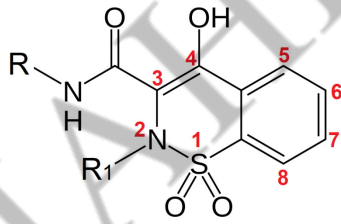
# 8

## Oxicam Derivatives

1- Piroxicam

2- Meloxicam

### مشتقات الأوكسيكام Oxicam Derivatives

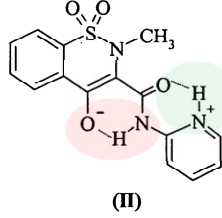
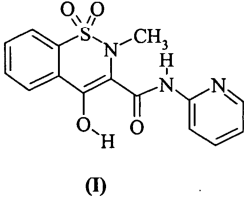


- أدوية مضادة للالتهاب غير مشتقة من حمض كربوكسيلي وقابلة للتحمل.
- الفعالية عظمى عندما يكون R1 جذر ميثيل و R جذر عطري (Aryl) أو عطري مغاير (Heteroaryl) إذ أن المتبادلات الألكيلية أقل فعالية.

- The acidity of the oxicams is attributed to the 4-OH with the enolate anion being stabilized by intramolecular hydrogen-bonding to the amide N-H group.
- Although these compounds are acidic ( $pK_a = 6.3$ ), they are somewhat less acidic than carboxylic acids NSAIDs. Yet the oxicams are primarily ionized at physiologic pH and acidity is required for COX inhibitory activity.

## مشتقات الأوكسيكام Oxicam Derivatives

### 1- Piroxicam



#### :Pharmacological action and uses

- يملك مصاوغين I و II.
- من المثبطات الحمضية للاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين.
- يمتص بسرعة ويصل إلى مستواه الأعظمي خلال ساعتين من إعطائه فمويًا.
- عمره النصفى حوالي 40 ساعة ← جرعة واحدة يومياً (20-40 ملغ).
- لا يؤثر وجود الطعام في امتصاصه.
- المعالجة طويلة الأمد لالتهاب المفاصل والفصال العظمي وهجمات النقرس الحادة.
- لوجود زمرة الميثيل فإن آثاره الهضمية خفيفة.

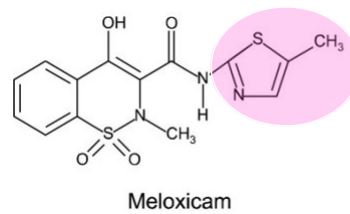
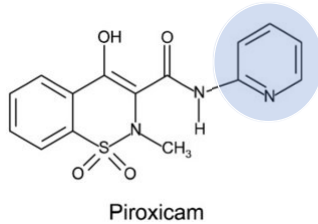


## مشتقات الأوكسيكام Oxicam Derivatives

### 2- Meloxicam

#### :Pharmacological action and uses

- استبدال حلقة البيريدين (بيروكسيكام) بحلقة الثيازول (ميلوكسيكام).
- أدخل عام 2000 كمثبط انتقائي لـ COX2 إلا أنه أقل انتقائية من Celecoxib و Rofecoxib.
- عمره النصفى حوالي 15-20 ساعة ← جرعة واحدة يومياً (7.5-15 ملغ).
- ارتباطه عالي بالبروتينات المصلية



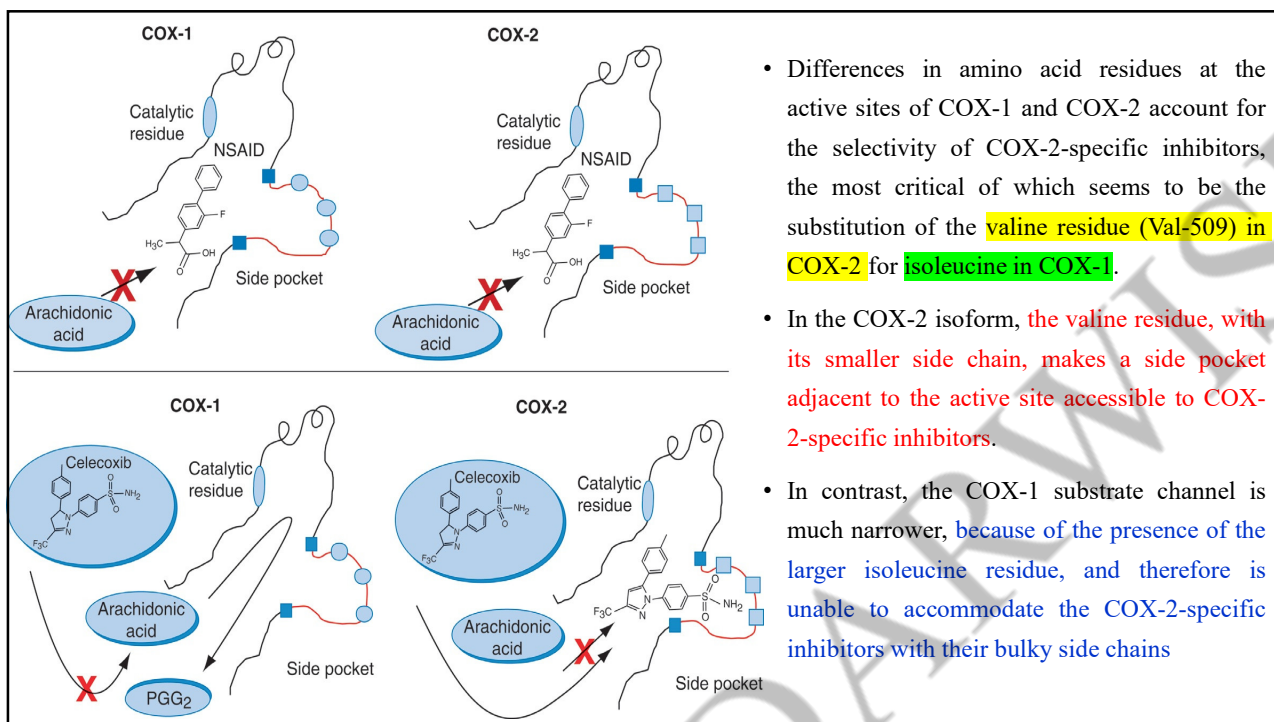
# 9

## Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors

- 1- Celecoxib
- 2- Etoricoxib
- 3- Rofecoxib
- 4- Valdecoxib

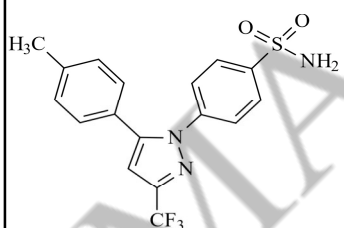
### Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors مثبطات السيكلوأكسجيناز-2 الانتقائية

- Prostaglandins that mediate inflammation, fever and pain are produced solely COX-2 (Highly inducible by inflammation)
- Selective COX-2 inhibitors are devoid of side effects such as gastric ulcer and it does not affect the normal functioning of the platelet, uterus and renal system.
- تعد الأدوية مثل السيليكوكسيب والريفيكوكسيب والميلوكسيكام والنوميسوليد مثبطات نوعية لـ COX-2.
- بعد تسويق هذه الأدوية تجارياً فقد تم سحب الروفيكوكسيب من السوق التجاري نهاية عام 2004 من قبل الشركة الصانعة وألغى استعماله بسبب مشاكل متعلقة باحتشاء عضل القلب .



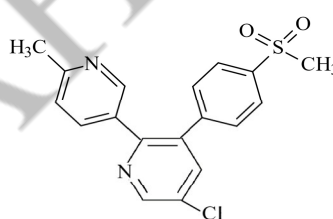
## Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors مثبطات السيكلوأكسجيناز-2 الانتقائية

The sulfonamide binds to a distinct hydrophilic region that is present on COX-2 but not COX-1



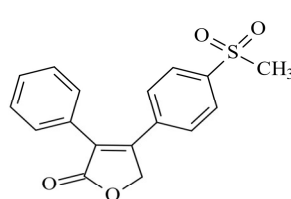
Celecoxib (Celebrex™)

Central **pyrazole ring** and two adjacent phenyl substituents, one containing a methyl group and the other a polar sulfonamide moiety.



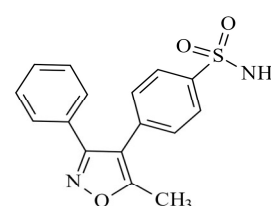
Etoricoxib (Arcoxia™)

Central **pyridine ring**, one adjacent phenyl and one pyridine substituents, adjacent pyridine containing a methyl group and the phenyl a methyl sulfone group.



Rofecoxib (Vioxx™)

Central **furanone ring** and two adjacent phenyl substituents, one containing a methyl sulfone group.



Valdecoxib (Bextra™)

Central **oxazole ring** and two adjacent phenyl substituents, one phenyl ring with a polar sulfonamide.