

## НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

- производни на 3,5-пиразолидиндиона
- ароматни-, хетеро-алканови киселини и техни производни

### Лечение

- Остеоартроза
- Ревматоиден артрит
- Болка

Други групи:

кортикостероиди; бавнодействащи (болесто-променящи) лекарствени продукти (соли на златото и имуносупресори), салицилати, пиразолинони (5-пиразолони).

## Възпаление

### Характеристика:

Оток;  
Зачервяване;  
Повишаване на локалната температура;  
Болка;  
Нарушена функция.

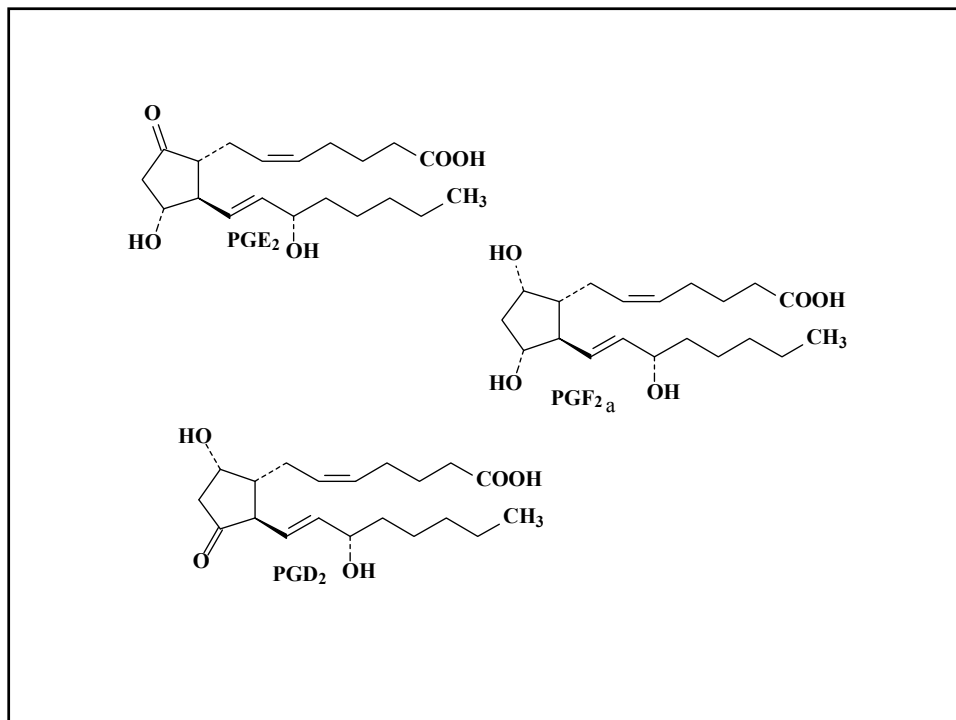
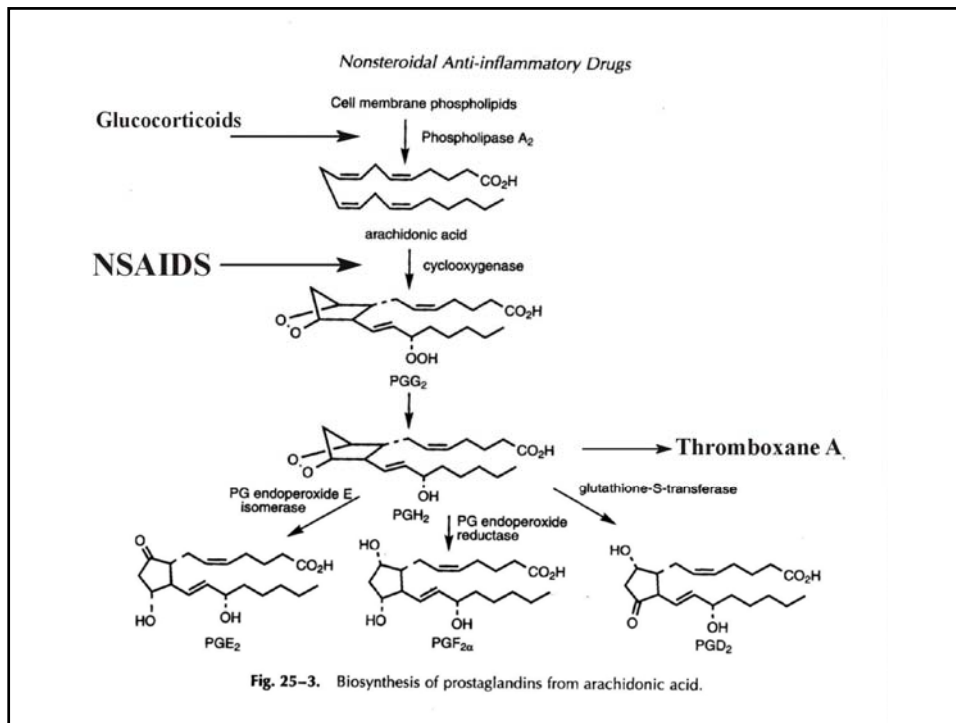
Защитна реакция, причинена от физични или химични фактори, както и от микроорганизми.

## Противовъзпалителен ефект

### Механизъм:

потискане биосинтеза на медиаторите (простагландини) на възпалението.

*Простагландините (вещества с хормоноподобно действие)* имат регулаторни функции в различни физиологични процеси, напр. понижаване нивото на холестерина и триглицеридите в кръвния серум, поддържат имунния статус, осигуряват нормалното функциониране на надбъбречната и щитовидната жлези, не допускат сухота на кожата и косите, появата на пърхот, образуването на камъни в жлъчния мехур, развитие на дисбактериоза, заболявания на сърцето, хипертония, забавяне на ръста.



## Cyclooxygenase (COX)

Три изоензима: **COX-1, COX-2, COX-3.**

**COX-3** е вариант на **COX-1.**

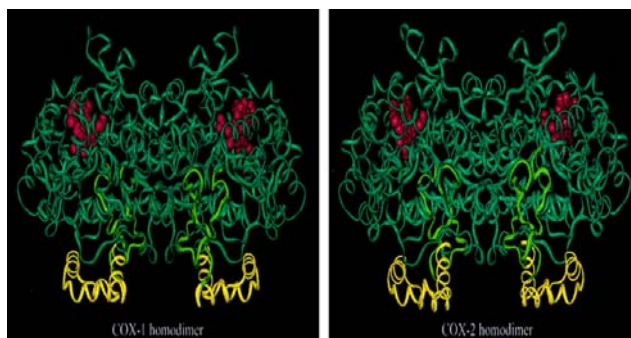
**NSAIDS** – инхибират **COX-1** и **COX-2.**

Неселективни - Предимно **COX-1**

Селективни (специфични) - **COX-2**

## Изоензими

Ензими с различна последователност на аминокиселините, но катализират идентични химични реакции.




Тези ензими обикновено показват различни кинетични параметри или имат различни регулаторни функции.

### Adverse Effects of common NSAIDs


---

**Upper - GI**




- ➔ Dyspepsia
- ➔ Erosions
- ➔ Anaemia - GI bleeding
- ➔ Ulcers - bleeds/perforations

**Renal**



- ➔ Renal dysfunction
- ➔ Renal failure - acute/chronic
- ➔ Blood pressure
- ➔ Heart failure

**Anti-platelet effects**



- ➔ Contributes to blood loss

Newcastle meeting 24.11.00 17

### Потискането на простагландиновата биосинтеза – улцерогенно действие – основен страничен ефект

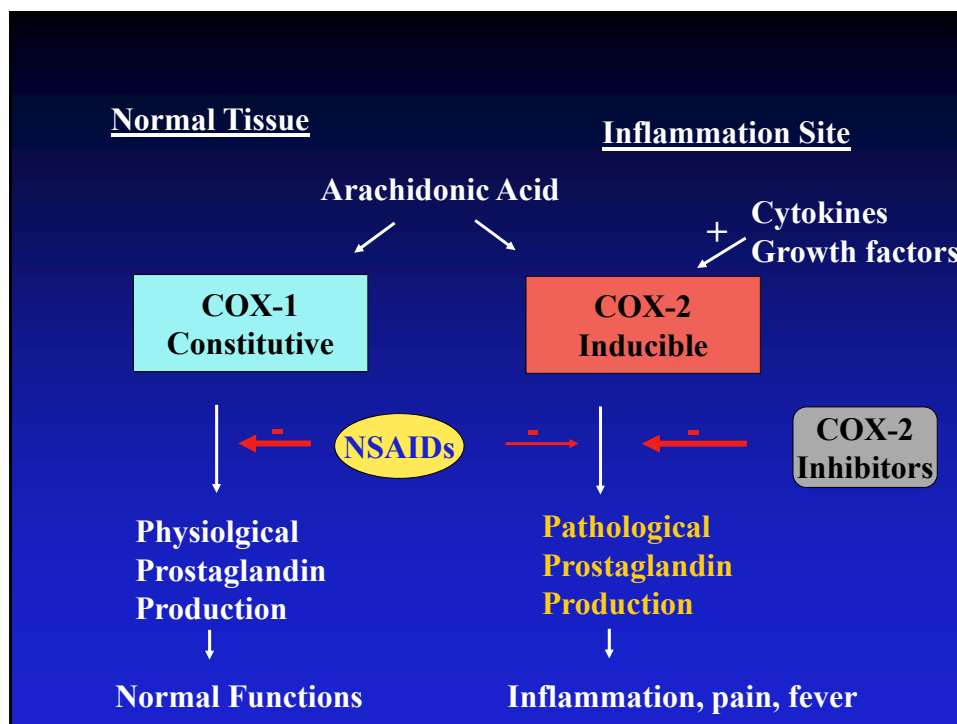
1997 г. САЩ

Стомашно-чревни усложнения при употреба на **NSAIDs** причиняват 16 500 смъртни случая, което е сравнимо с поразенията от СПИН.

COX-2, на мястото на възпалението,  
участва в процеса възпаление/болка.

COX-1 е **съществен ензим**, активен при  
нормални функции в тъканите.

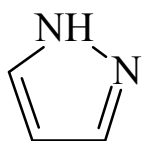
Значение за нормалното  
функциониране на стомаха и чревните  
стени, кръвта и бъбреците.



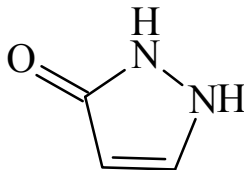
## Производни на 3,5-пиразолидиндиона

основни структури

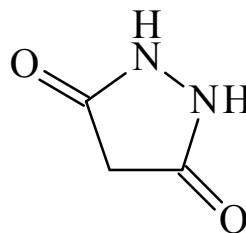
pyrazole



5-pyrazolone



3,5-pyrazolidinedione



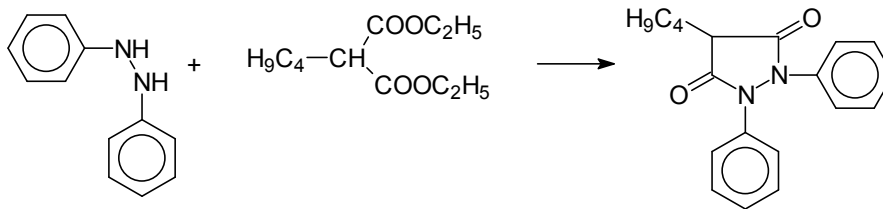
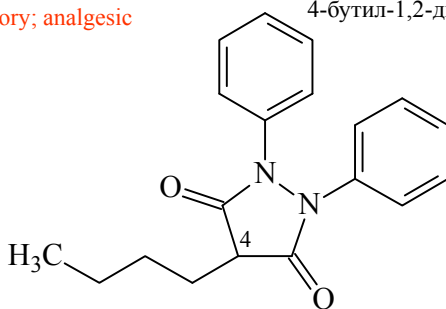
*Ph Eur*

## Phenylbutazone

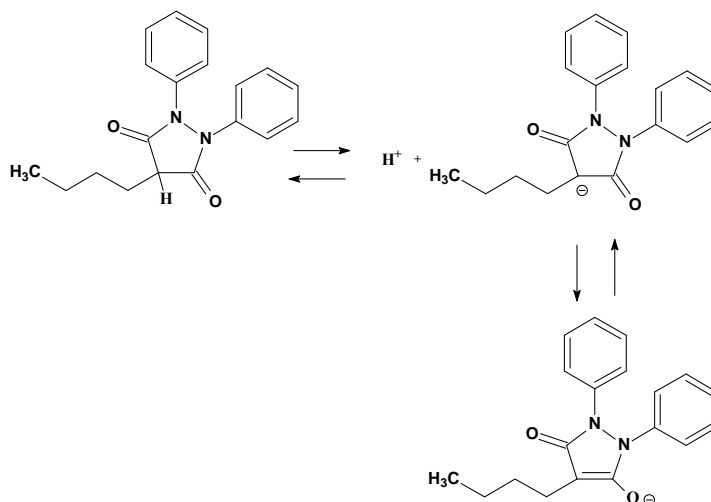
4-butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione

4-бутил-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион

Anti-inflammatory; analgesic

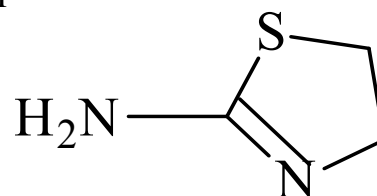


## Na, Ca, пиперазинови соли



## Thiazolinobutazone

сол на Phenylbutazone с 4,5-дихидро-2-тиазолиламин







# Diclofenac

Analgesic; anti-inflammatory

## Diclofenac Diethylamine (BP 2007)

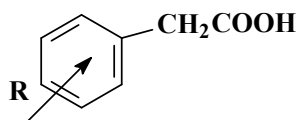
diethylammonium 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetate

## Diclofenac Sodium (Ph Eur monograph 1002)

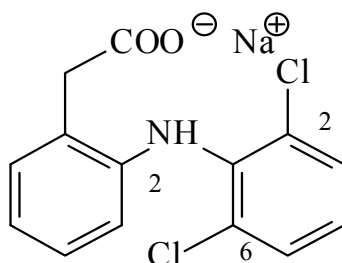
sodium 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate

## Diclofenac Potassium (Ph Eur monograph 1508)

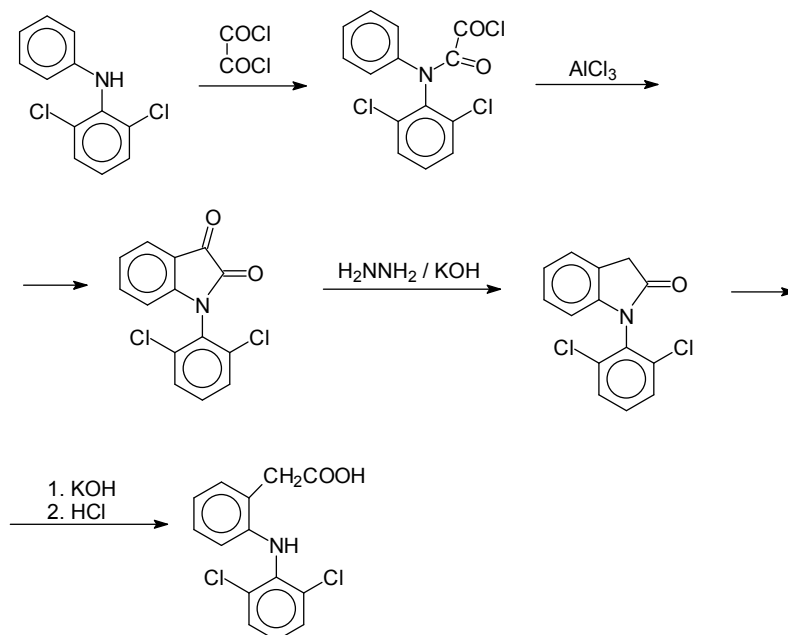
potassium [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate



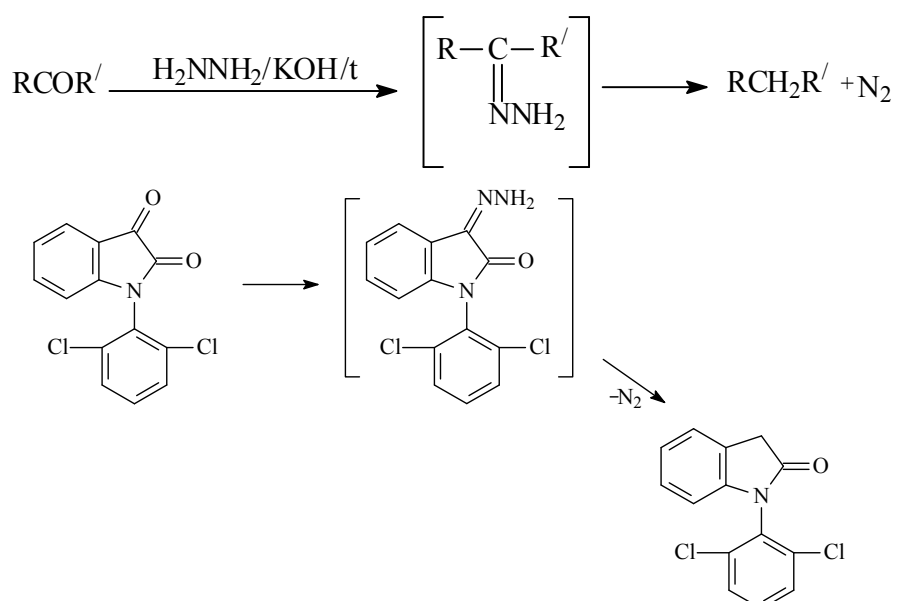
Diclofenac Sodium натриева сол на 2-[(2,6-дихлорофенил)амино]-фенилоцетна киселина

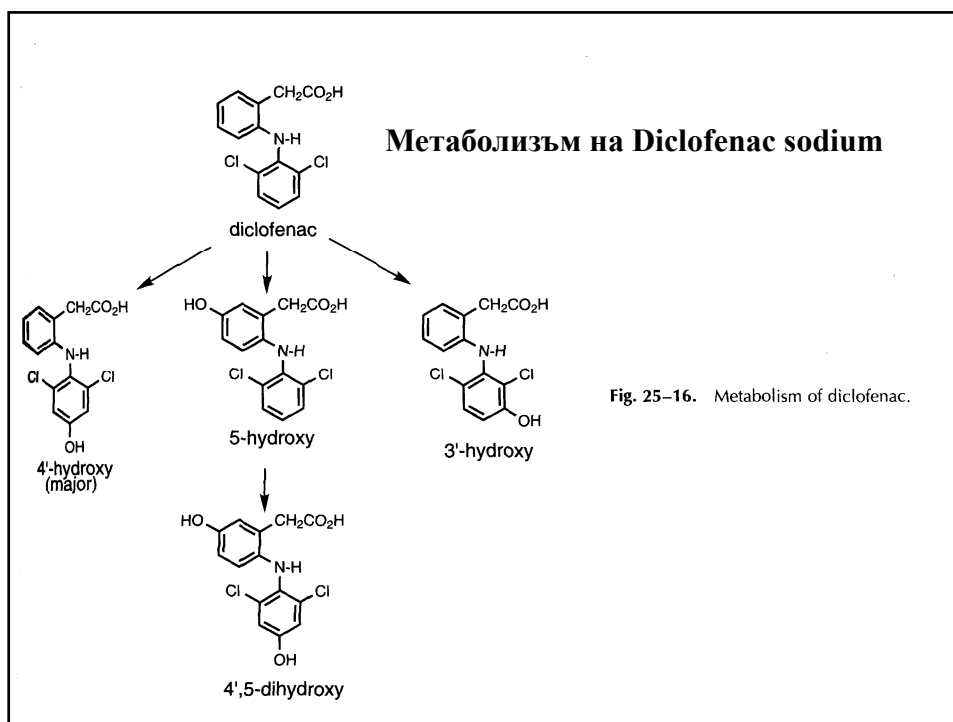


## Получаване



## Редукция по Wolf-Kishner





**® Voltfast**

The chemical structure shows a central benzene ring with a carboxylate group (-COO<sup>⊖</sup>K<sup>⊕</sup>) at the 1-position and an amino group (-NH-) at the 2-position. The amino group is further substituted with two chlorine atoms at the 3 and 6 positions of the adjacent benzene ring.

diclofenac potassium

potassium [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate  
(Ph Eur monograph 1508)

Едно саше Voltfast® съдържа 50 мг  
диклофенак калий.

## Показания

Постоперативна болка, възпаление и оток, например след стоматологична или ортопедична хирургична интервенция.

Посттравматична болка, възпаление и оток, например при прекомерно физическо натоварване.

Болезнени и/или възпалителни гинекологични състояния, например първична дисменорея или аднексит.

Мигренозни пристъпи с или без аура.

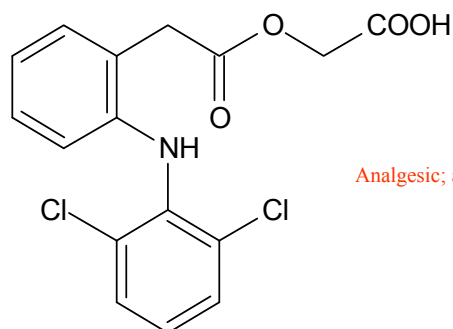
Болезнени синдроми на гръбначния стълб.

Извънставен ревматизъм.

Съгласно общите терапевтични принципи, за общо заболяване трябва да се прилага съответното подходящо лечение. Сама по себе си повишената температура не е терапевтично показание.

*Ph Eur*

## Aceclofenac



Analgesic; anti-inflammatory

[[[2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetyl]oxy]acetic acid

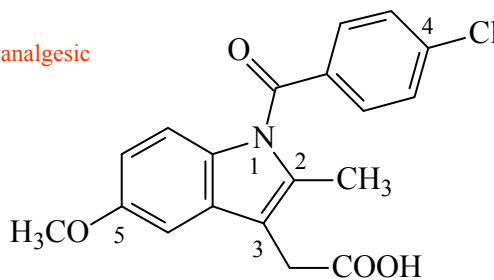
[[[2-[(2,6-дихлорофенил)амино]фенил]ацетил]окси]оцетна киселина

## Производни на хетеро-оцетни киселини

### 2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1Н-индол-3-оцетна киселина

#### Indomethacin

Anti-inflammatory; analgesic



#### *Ph Eur*

[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]acetic acid

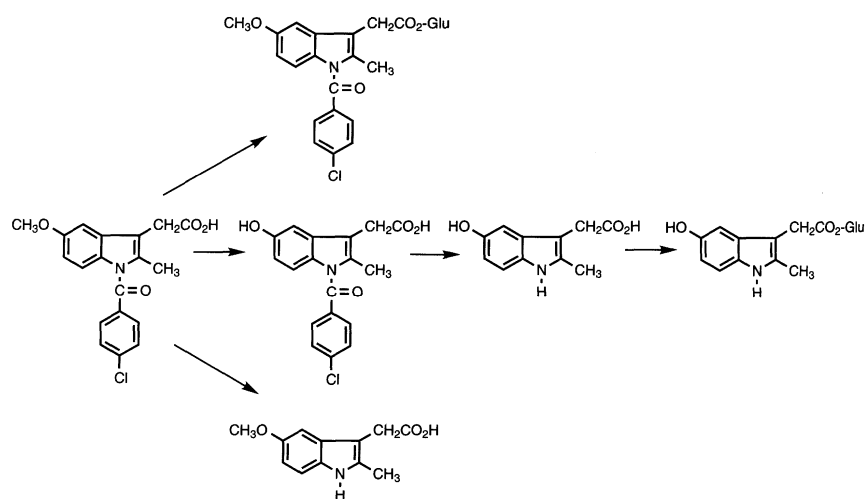
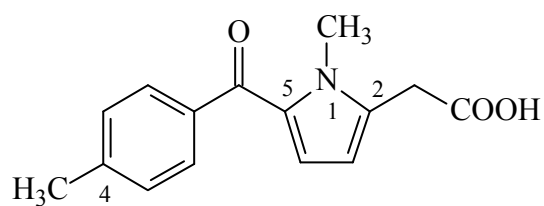


Fig. 25-14. Metabolism of indomethacin. (Glu, glucuronide.)

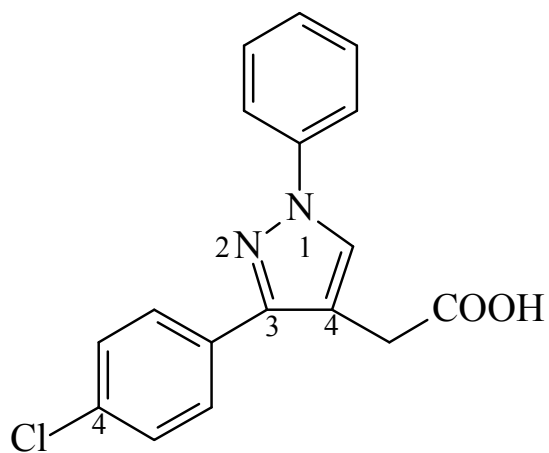
## Tolmetin

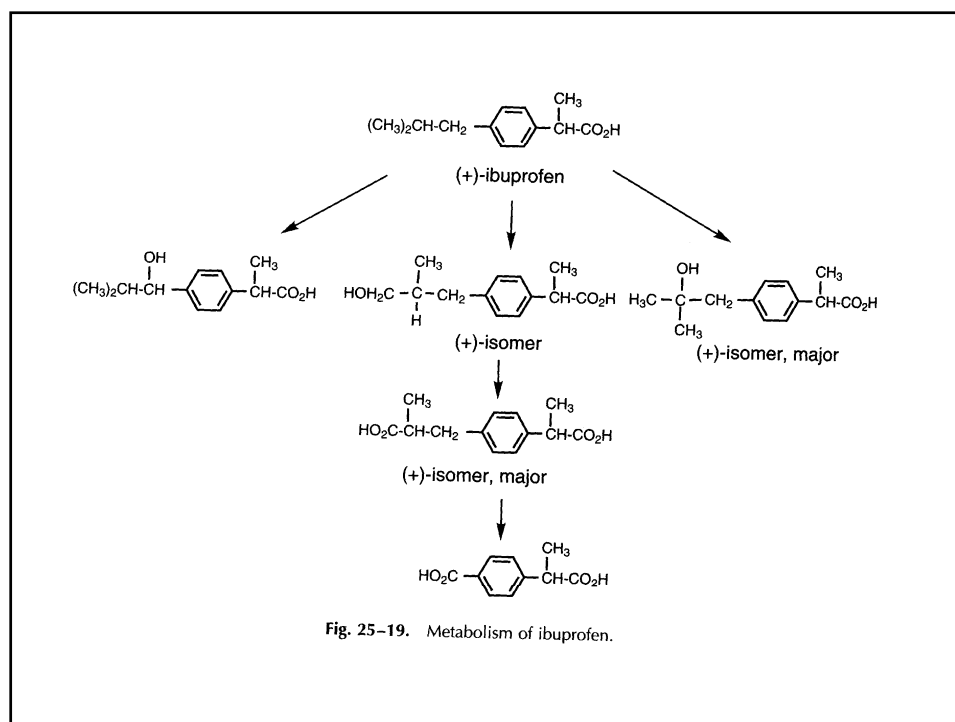
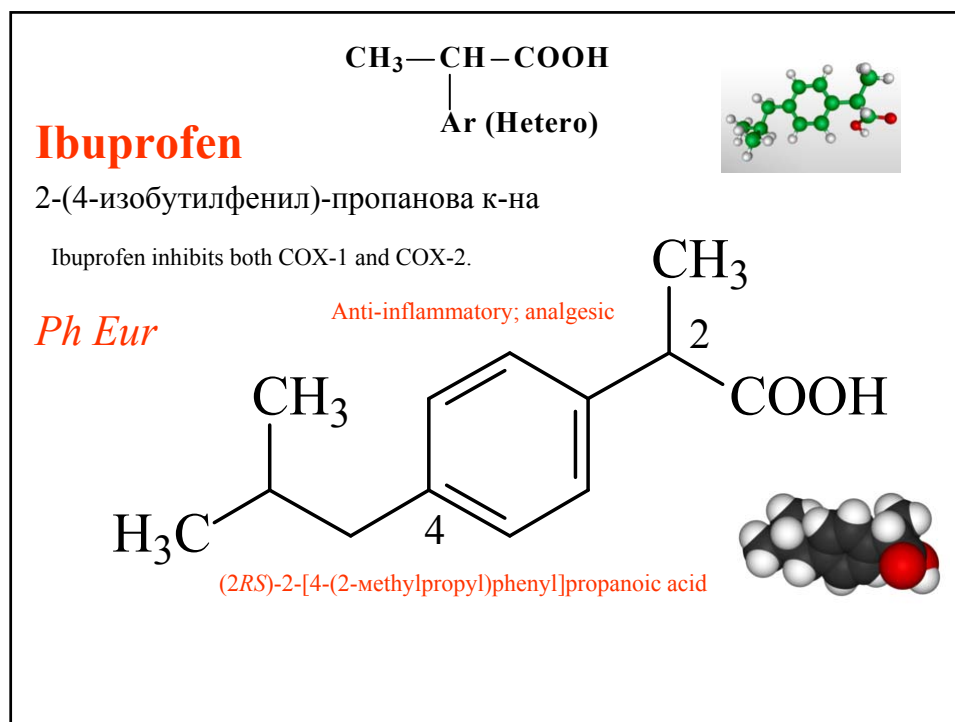
1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пирол-2-оцетна  
киселина натриева сол



## Lonazolac

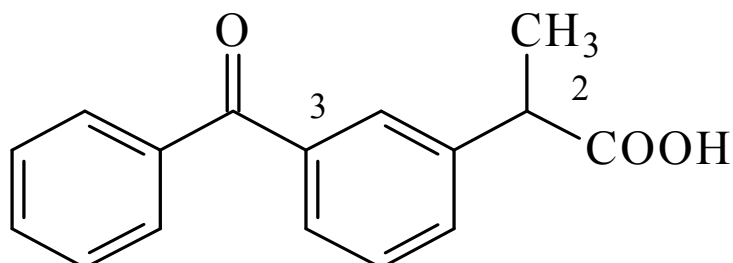
1-фенил-3-(4-хлорофенил)-1Н-пиразол-4-оцетна  
киселина калциева сол



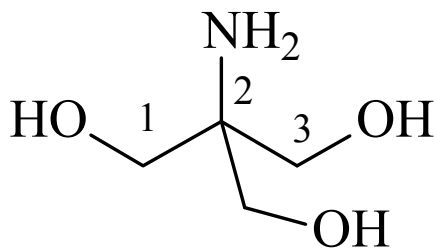


*Ph Eur***Ketoprofen**

2-(3-бензоилфенил)-пропанова киселина

*(2RS)*-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid**Anti-inflammatory; analgesic****Dexketoprofen**сол на **Ketoprofen** с **Tromethamine** (с антиацидни свойства)

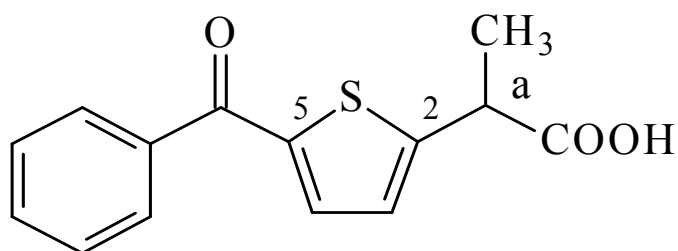
2-амино-2-хидроксиметил-1,3-пропандиол



## *Ph Eur*    **Tiaprofenic acid**

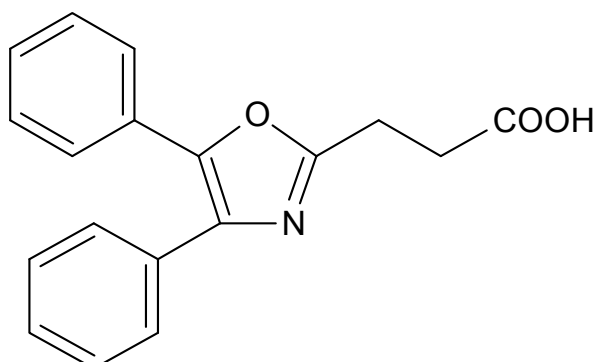
(2*RS*)-2-(5-benzoylthiophen-2-yl)propanoic acid

Analgesic; anti-inflammatory



5-бензоил- $\alpha$ -метил-2-тиофеноцетна к-на

## Oxaprozin



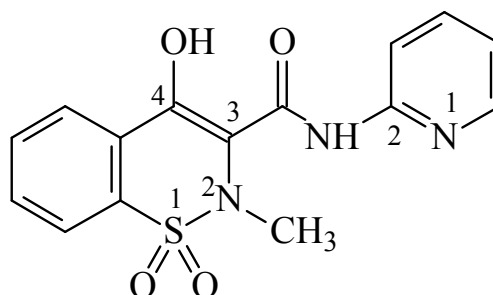
4,5-дифенил-2-оксазолпропанова киселина;  
4,5-дифенил-2-оксазолпропионова киселина

*Ph Eur*

## “Оксиками”

**Piroxicam**

Analgesic; anti-inflammatory

2-метил-4-гидрокси-N-(2-пириди-  
нил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-  
1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxidenon-selective **COX** inhibitor

## Метаболизм

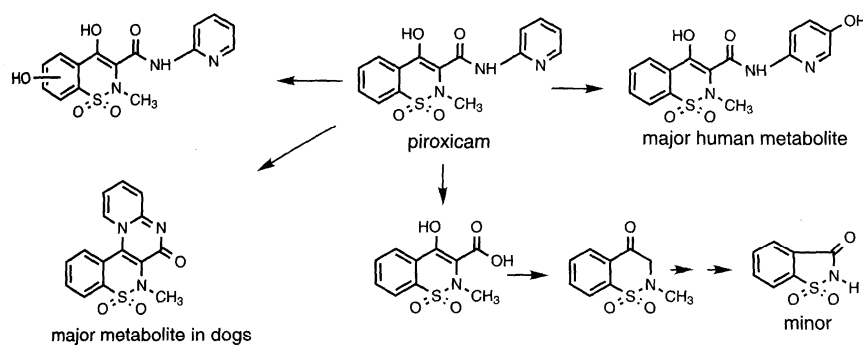


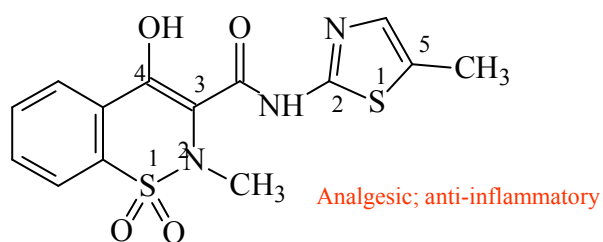
Fig. 25–24. Metabolism of piroxicam.

## Meloxicam

BP 2007

Селективен инхибитор на COX-2

2-метил-4-хидрокси-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид

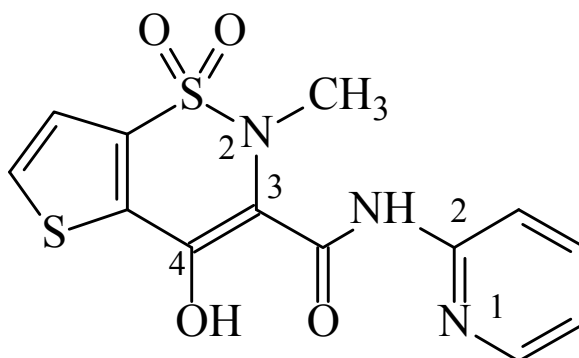


4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

*Ph Eur*

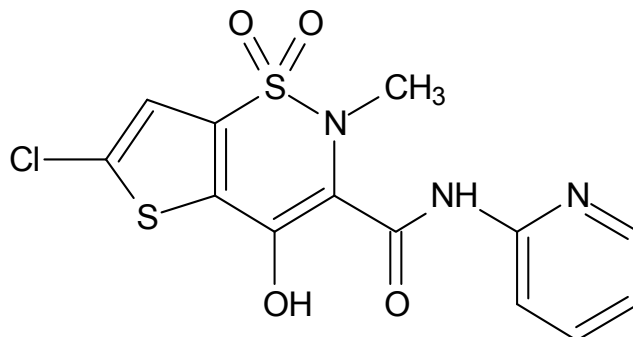
## Tenoxicam

2-метил-4-хидрокси-N-2-пиридинил-2H-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид



4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

## Lornoxicam

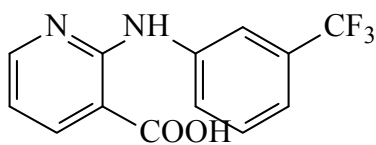


6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-thieno[2,3-e]-  
1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

2-метил-4-гидрокси-6-хлоро-N-2-пиридинил-2H-тиено[2,3-е]-  
1,2-тиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид

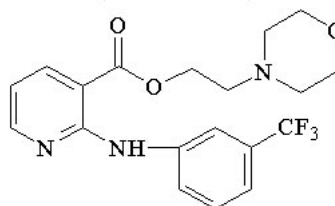
## С друга структура (условно)

### Niflumic acid



2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-  
3-pyridinecarboxylic acid

### Morniflumate

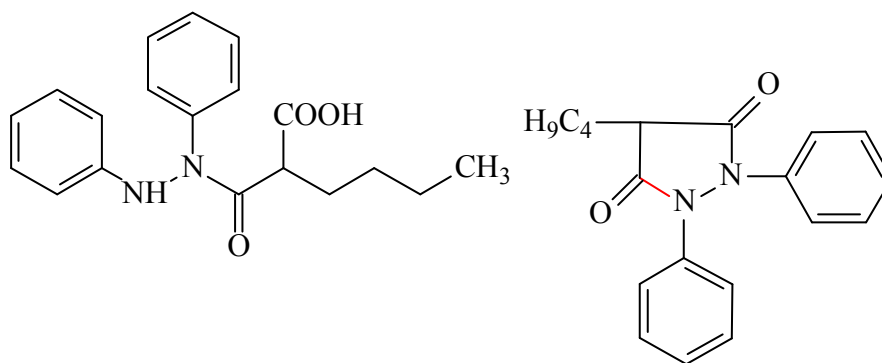


3-pyridinecarboxylic acid.2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]-  
-amino]-2-(4-morpholinyl)-ethyl ester

## Bumadizon (и Ca сол)

бутил-малонова киселина моно(1,2-дифенилхидразид)

Главен продукт при хидролизата на Phenylbutazone



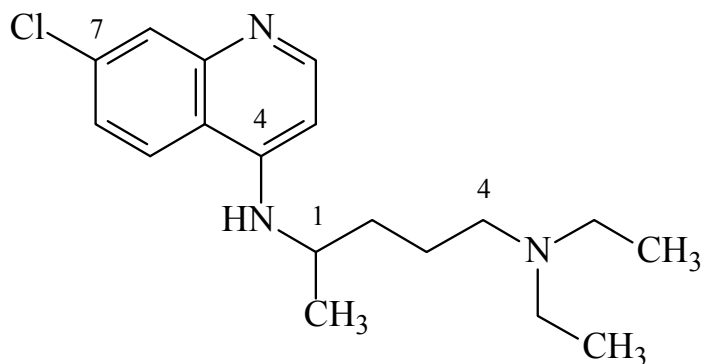
## Clofexamide

N-[2-(диетиламино)етил]-2-(4-хлорофенокси)-асетамид



## Cloroquine

4-(4-диетиламино-1-метилбутиламино)-7-хлорохинолин дифосфат



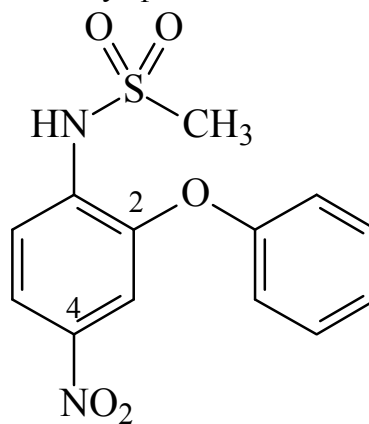
*Ph Eur*

## Nimesulide

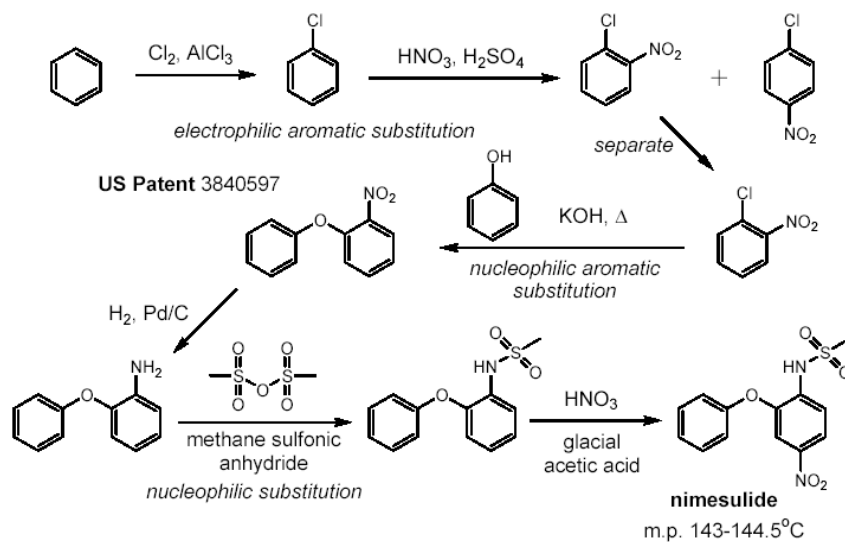
*N*-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulphonamide

N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид

Analgesic; anti-inflammatory

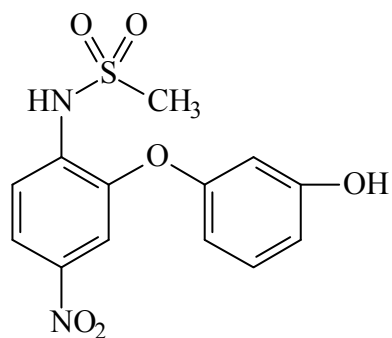


### Nimesulide synthesis



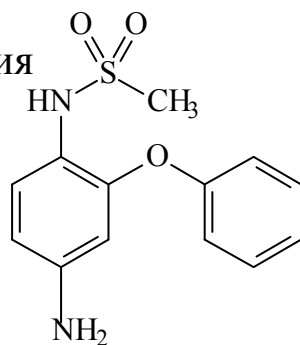
## Метаболизъм

### M1 хидроксилиране



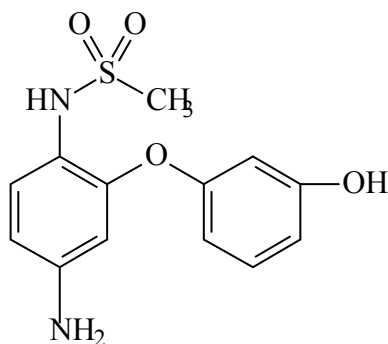
## Метаболизъм

- M2 редукция



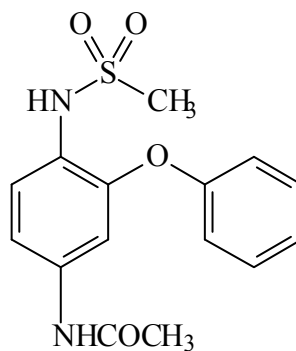
## Метаболизъм

- M3 окисление и редукция



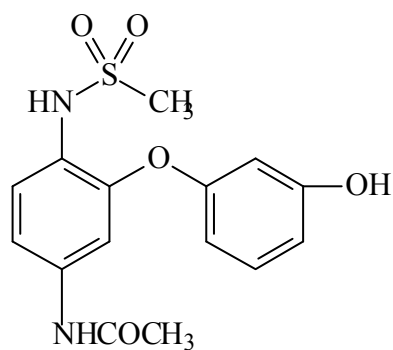
## Метаболизъм

- М4 ацетиране



## Метаболизъм

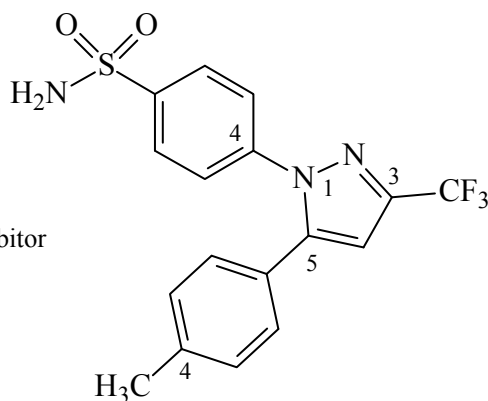
- М5 окисление и ацетиране



## “Коксиби”

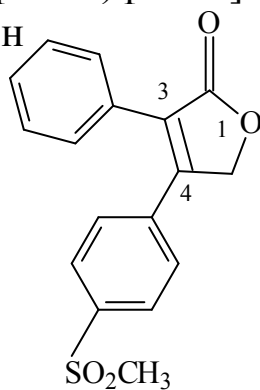
**Celecoxib** 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорометил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид

highly selective **COX-2** inhibitor



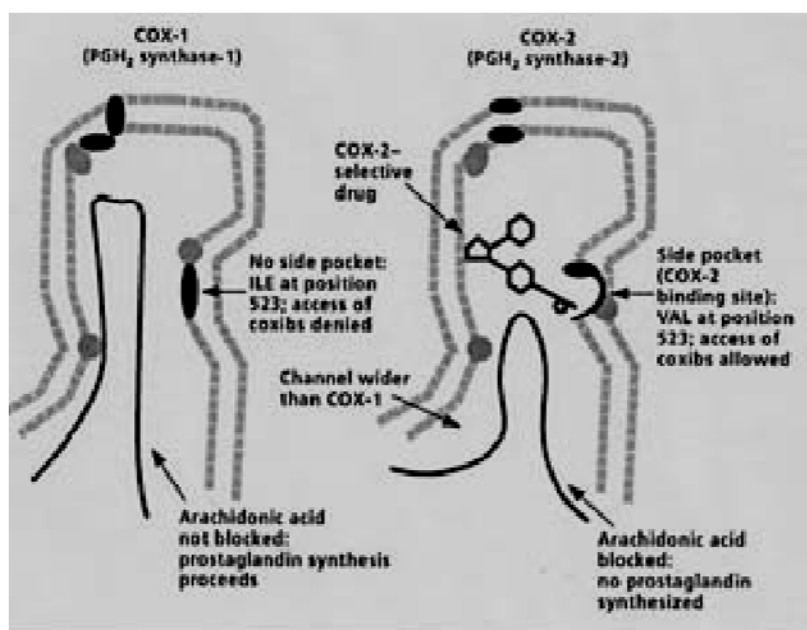
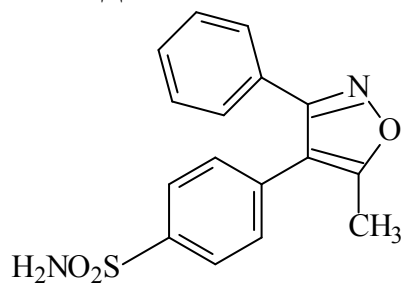
## Rofecoxib

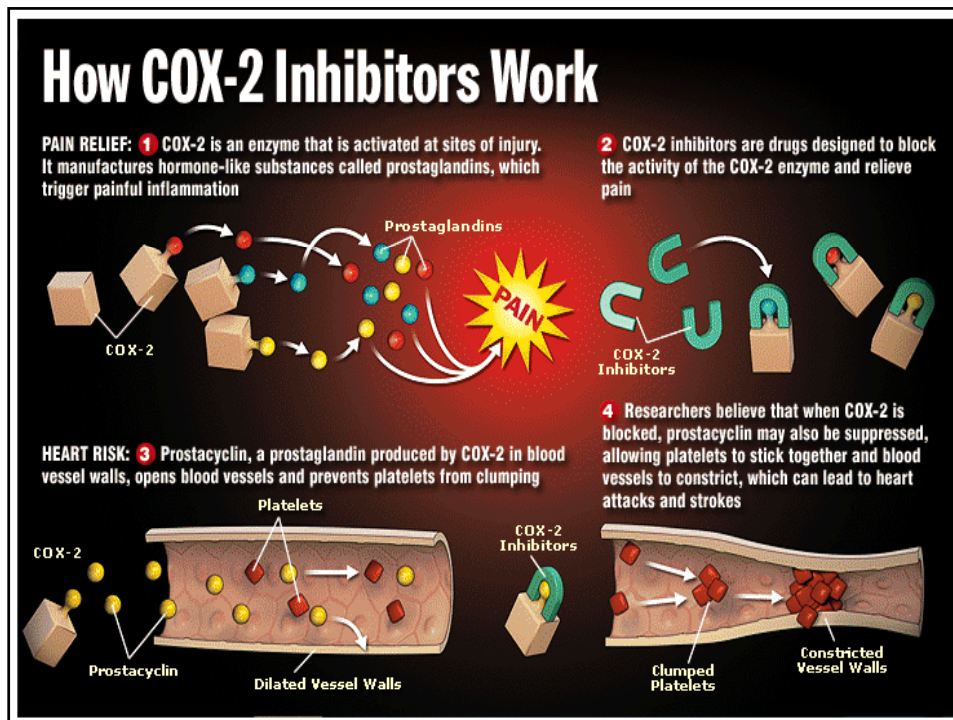
4-[4-(метилсульфонил)фенил]-3-фенил-2(5H)-фуранон



## Valdecoxib

4-(5-метил-3-фенил-4-изоксазолил)-  
бензенсульфонамид



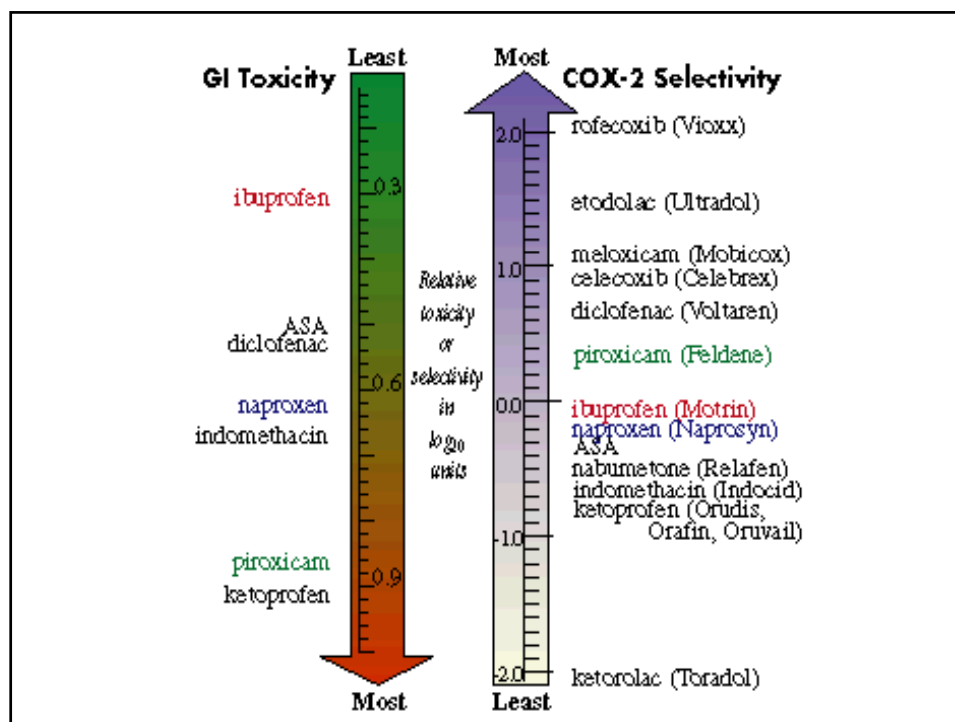


## NSAIDs

### COX-2 specific NSAIDs:

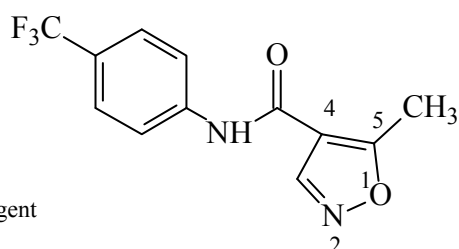
- Rofecoxib (Vioxx®)
  - Launched in 1999
  - Marketed in 86 countries: 2.5 bill.\$ /year
  - Recent trial to test Rofecoxib for efficacy in colorectal polyps treatment revealed an increased risk of heart disease (+ 50%) after 18 month continuous use
  - Sept. 2004: Merck *voluntarily* withdrew Vioxx® from the market pending further investigation.
- Celecoxib (Celebrex®)
  - April 2005: FDA required Pfizer to include a “boxed warning” indicating a potential risk of cardiovascular side effects
- Valdecoxib (Bextra®)
  - April 2005: FDA required Pfizer to withdraw Bextra® from the market due to unfavorable risk vs. benefit profile (mostly already known adverse skin reactions)





## Leflunomide

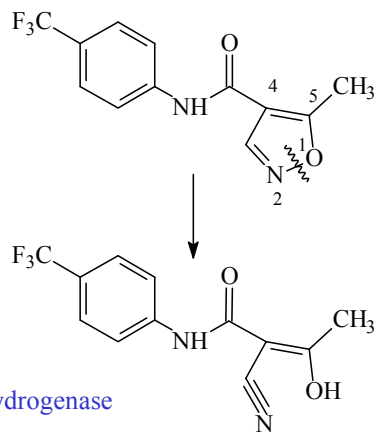
5-метил-N-[4-(трифлуорометил)фенил]-4-изоксазолкарбоксамид



immunomodulatory agent

Leflunomide is a pyrimidine synthesis inhibitor.

## Активен метаболит



dihydroorotate dehydrogenase