

Kemijska konstitucija i antihistaminsko djelovanje: (IV. saopćenje): (derivati efedrina)

Cerkovnikov, E.; Malnar, M.; Marijan, N.; Predojević, M.; Stern, P.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1948, 4, 101 - 105**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:029879>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



NAUKA I PRAKSA

E. Cerkovnikov, M. Malnar, N. Marijan, M. Predojević i P. Stern:

Kemijska konstitucija i antihistaminsko djelovanje

(IV. saopćenje)

(Derivati efedrina)

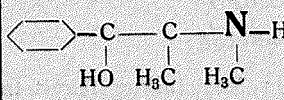
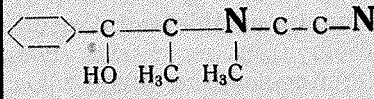
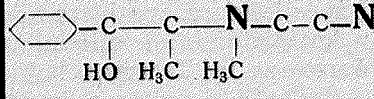
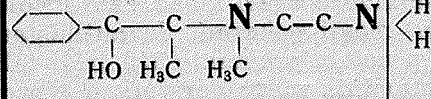
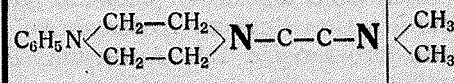
(Iz Instituta za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta i iz Instituta za organsku kemiju Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu.)

U nastavku naših radova (1, 2, 3, 4) o djelovanju antihistaminika ispitali smo neke derivate efedrina.

Ispitujući vezu između konstitucije antihistaminika etilendiaminskog reda i njihovog farmakološkog djelovanja, mogli smo ustanoviti, da ta farmaka djeluju paralizirajući diamino oksidazu (prije t. zv. histaminazu). Histamin, koji nedvojbeno sudjeluje kao jedna karika u nizu procesa anafilaktičkog šoka, djeluje prema našem shvaćanju kao i svi drugi potencijalni otrovi, t. j. u momentu razgradnje. Kod histamina radi se o dezaminaciji, kao što se na pr. kod acetilholina radi o hidrolizi. Paraliziramo li diamino oksidazu, ferment, koji specifički razara histamin, ne može taj ferment više doći do izražaja. Antihistaminici etilendiaminskog reda vežu se zbog svoje konstitucije čvrsto za taj ferment, koji ih u tom vezanom stanju ne može razgraditi. Zeller⁽⁵⁾ je pokazao, da diamini s duljim lancem C-atoma imaju slabiji afinitet prema tom fermentu, ali da ih on brže razara. Histamin kao derivat putrescina, dakle diamina sa 4 C-atoma, biva brzo razgrađen, dok se antihistaminici etilendiaminskog reda, koji imaju samo 2 C-atoma, dakle mnogo kraći lanac, zato i vežu tako čvrsto za diamino oksidazu. Mi smo mogli pokazati, da antihistaminsko djelovanje izrazito opada,⁽⁴⁾ ako u našem preparatu 159 (vidi tablicu), koji se pokazao kao najbolji antihistaminik među derivatima piperazina,⁽¹⁾ produljimo postranični lanac za 1 C-atom.

Isto smo tako pokazali da u jednoj aminoskupini u tom diaminu moraju biti supstituirani H-atomi metilnim grupama, bez kojih djelovanje jako opada. Tu pravilnost smo ustanovili za našu supstanciju 159, a što je već prije bilo opisano u literaturi za Antergan.⁽⁶⁾ Dosad su svi poznati antihistaminici (naša supstancija 159, Antergan, Pyribenzamin, Benadril) osim Antistina supstituirani u slobodnoj aminoskupini dvjema metilnim grupama; dakle su terejarni amini. Pa i dosad najjači antihistaminik N-dimetil-aminoizopropil-tiodifenil-amin,⁽⁷⁾ (30 × djelotvorniji od Antergana) također je u aminoskupini supstituiran dvjema metilnim skupinama. Čim uvedemo etilne radikale ili ostavimo primarni amin,

Tablica

Ime	Protokolni broj	Redni broj	Konstituciona formula	Supstitucija	Antihistaminsko djelovanje	Spazmolitsko djelovanje	Djelovanje na krvni tlak	Način dobivanja
Efe- drin					-	+	dize	
Diethylaminoethyl- efedrin (Isalon)	251	I		$\left\langle \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \right\rangle$	-	+	obara	DRP 640582 C. 1937. I. 2404 Vrelište 136-140 ⁰ / ₂ mm
Dimethylamino- etilfedrin	252	II		$\left\langle \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \right\rangle$	-	+	dize	DRP 640582 C. 1937. I. 2404 Vrelište 156-160 ⁰ / ₃ mm
Amino-etil-efedrin	253	III		$\left\langle \begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \right\rangle$	-	+	dize	DRP 668462 C. 1939. II. 5008 hidroklorid — bez- bojni higroskopni kristali
1-fenil-4- β-dimetilamino- etil piperazin	159			$\left\langle \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \right\rangle$	+++	+	obara	

djelovanje znatno slabi. Studirajući dalje tu problematiku zapazili smo, da jedan preparat, koji se već dulje vremena upotrebljava kao spazmolitik pod imenom »Isalon«,⁽⁸⁾ sadržava također etilendiaminsku konstituciju. No u tom preparatu je aminoskupina supstituirana dvjema etilnim grupama. Nas je interesiralo, da li i taj spoj, koji je zapravo derivat efedrina, a koji zbog ove svoje daljnje derivacije poprima i konstituciju etilendiamina, dobiva time antihistaminsko djelovanje.

Isalon kao derivat efedrina (v. tabl.) sadržava spazmolitska svojstva, a efedrin se i onako upotrebljava kao antialergik primjerice kod bronhijalne astme. Prema našem shvaćanju, to nije specifično antihistaminsko djelovanje u smislu »pravih antihistaminika«. Pokazali smo naime⁽⁹⁾ da efedrin u komparaciji s pravim antihistaminicima ne može spriječiti t. zv. Lewisovu histaminsku kožnu reakciju.

Zbog svega toga za nas je bilo interesantno ispitati Isalon (I.) i njegove analoge, u kojima je aminoskupina supstituirana dvjema metilnim grupama (II.) i preparat koji sadržava primarnu aminoskupinu (III.). Teoretski smo očekivali, da će preparat br. II djelovati antihistaminski, dok će supstancija I i III biti bez efekta. Kako ćemo vidjeti, naša očekivanja mogli smo i eksperimentalno potvrditi.

Sva tri preparata ispitivali smo na isti način kao i sve antihistaminike diaminske konstitucije po metodi Konzeta.⁽⁹⁾ [Zamorcu se daje ispitivana supstancija sbk (50 mg na životinju), a pola sata nakon toga također sbk smrtna doza histamina (7,5 mg/kg). Ako supstancija djeluje, životinja će preživjeti taj pokus, a ako nema efekta, uginut će u roku od nekoliko minuta u tipičnoj slici asfiksije.]

Kako se vidi iz tablice, mogli smo nanovo potvrditi da je za antihistaminsko djelovanje od bitne važnosti da slobodna aminoskupina bude supstituirana dvjema metilnim skupinama. Sam »dimetil Isalon« je dosta slab antihistaminik, jer životinja ne izdrži dvije smrtno doze histamina, za razliku, recimo, od naše supstancije 159, koja paralizira i 16 smrtnih doza histamina. Supstancija II pokazuje izraziti antihistaminski efekt i u t. zv. Kallos-Pagelovom eksperimentu.⁽¹⁰⁾ 50 mg te supstancije sprečava nastup teškog disanja, ako životinja diše u atmosferi, u kojoj je raspršen histamin. To je klasičan pokus za antihistaminsko djelovanje. Supstancija II pokazuje svoju djelotvornost i u ovom testu. Vidimo dakle, da Isalon zamjenom etilnih skupina metilnima postaje od spazmolitika antihistaminik.

Mi smo supstancije II i III ispitivali s obzirom na spazmolitsko djelovanje na izoliranom crijevu zamorca. Grč je bio izazvan pilokarpinom (2×10^{-5}). Supstancije II i III pokazuju izrazito spazmolitsko djelovanje. [Sam Isalon nismo ispitivali u ovom pokusu na crijevu zamorca, jer nismo imali dosta supstancije. Inače je taj spazmolitski efekt poznat iz literature.⁽¹¹⁾] Dakle sva ta tri derivata efedrina sadržavaju spazmolitsko djelovanje. Supstancija II kao etilendiaminski derivat, u kojemu je jedna aminoskupina supstituirana dvjema metilnim grupama, pokazuje jedina i antihistaminska svojstva istovremeno sa spazmolitskim.

Dalje nas je interesiralo djelovanje ovih triju supstancija na krvni pritisak, budući da se radi o derivatima efedrina. I tu se pokazala zakonitost između kemijske konstitucije i farmakološkog djelovanja poznata

iz literature za fenilalkilamine obzirom na njihovo djelovanje na krvni pritisak.⁽¹²⁾ Tako znamo da primarni amini dižu krvni pritisak, a isto je tako poznato, da uvođenje radikala bogatijih ugljikom u aminoskupinu dovodi do pada krvnoga pritiska. Vrlo lijepo vidimo i na našim preparatima, da je održana ova već često dokazana zakonitost. Tako preparati II i III dižu krvni pritisak kao i efedrin. Krvni pritisak supstancije II mjereno je na mački, a supstancije III na psu. Interesantno je da obje ove supstancije pokazuju t. zv. tahifilaksiju, t. j. svaka daljnja doza sve slabije diže pritisak, a to je karakteristično za efedrin.

Zaključak

1. Dimetil-aminoetil-efedrin pokazuje svojstva pravog antihistaminika, a njegovi analogni kao Isalon sam i aminoetil-efedrin ne djeluju antihistaminski.

2. Sva tri preparata pokazuju spazmolitska svojstva na izoliranom crijevu zamorca.

3. Dimetil-aminoetil-efedrin i aminoetilefedrin dižu krvni pritisak, a »Isalon« obara krvni pritisak.

RÉSUMÉ

La constitution chimique et l'action antihistaminique

(IVème communication)

(Les dérivés d'éphédrine)

L'action antihistaminique de la diéthylaminoéphédrine (I), connue sous le nom d'»Isalon«, et de ses analogues: la diméthylaminoéphédrine (II) et l'aminoéthyléphédrine (III), a été examinée.

Nous avons pu affirmer une fois de plus que l'action antihistaminique est due non seulement à la présence d'une fonction éthylène-diamine $>N.CH_2.CH_2.N<$ substituée, commune à tous les trois corps examinés, mais aussi à la circonstance que deux radicaux méthyles soient liés à l'un des deux atomes d'azote. En effet, parmi les composés étudiés seul le corps II a démontré un effet antihistaminique prononcé. Il faut rappeler qu'un parmi les antihistaminiques le plus puissants, la N-diméthylamino-isopropylthiodiphénylamine, introduite dans la pratique par Halpern, contient également le groupement diméthylamine.

La méthode employée dans ce travail a été l'usuelle: le corps à examiner a été administré au cobaye par voie sous-cutanée une demi-heure avant l'injection d'une dose mortelle d'histamine.

Tous les trois composés, étant dérivés de l'éphédrine, sont doués de propriétés spasmolitiques. Les corps II et III augmentent la pression artérielle de l'animal d'essai en provoquant même une tachyphylaxie.

En échangeant les deux groupement éthyles dans l'Isalon par des radicaux méthyles il a été possible de transformer ce spasmolitique en antihistaminique, ce qui a confirmé la théorie faisant le point de départ de notre travail.

(De l'Institut de pharmacologie et toxicologie de la faculté de médecine et l'Institut de la chimie organique de la faculté de pharmacie à Zagreb.)

Literatura

1. P. Stern: Liječn. vjesn. 1946, br. 9, 10. — 2. Cerkovnikov-Stern: Arhiv za kemiju 1946, str. 12. — 3. Cerkovnikov, Škarica, Stern: Arhiv za kemiju, str. 37. — 4. Cerkovnikov, Stern, Marijan: Arhiv za kemiju, str. 87. — 5. Zeller: Helv. chim. Acta 21, 880, 1938 i 21, 1645, 1938. — 6. Fournau: Étude chimique et physiologique des N-Arylad-coylenediamines (1942, Paris) Masson et Cie. — 7. Halpern: Compt. rend. Soc. Biol. 139, 625 (1945) i 140, 365 (1946). — 8. Handowsky: Münch. med. Wschr. 1934, 327. — 9. Konzet: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 197, 27, 1941. — 10. Kallos i Pagel: Acta med. Scand. 91, 292, 1937. — 11. Handowsky l. c. i Rietschel: Klin. Wschr. 1935, 1749. — 12. Gugenheim: Biogene Amine 1940, str. 498. —

FARMAKOPEJA

V. Vukčević-Kovačević:

O određivanju tališta organskih farmaceutsko-kemijskih preparata

Za određivanje tališta organskih spojeva nema dosada jedinstvenih propisa odnosno internacionalnog normiranja. Stoga, vjerojatno zbog razlika u postupcima i razlika u praktičnoj definiciji, međusobno često variraju vrijednosti za temperature tališta navedene u literaturi kao i u farmakopejama.¹⁾

Iz tih razloga, a u svrhu rješavanja pitanja internacionalne standard-metode za farmakopeje, zaključeno je krajem prošle godine na zasjedanju Stručne komisije za izjednačenje farmakopeja Svjetske zdravstvene organizacije u Zenevi, da se izradi izvještaj o metodama, koje se upotrebljavaju za ta određivanja.²⁾

Obzirom pak na izradu nove državne farmakopeje, potrebno je da se i kod nas uz ostala pitanja razmotri i pitanje određivanja tališta organskih farmaceutsko-kemijskih preparata.

I.

Talište je temperatura, pri kojoj mogu kruta i tekuća faza neke supstancije jedna uz drugu postojati u ravnoteži, budući da pokazuju jednaku napetost para.³⁾

Teorijska definicija tališta mnogo je jednostavnija od praktične.⁴⁾ U praksi naime — pri određivanju tališta uobičajenim kapilarnim metodama — zapaža se ponajprije taljenje sloja supstancije, koji se nalazi uz stijenke kapilare, a nakon toga zamjećuje se taljenje stupa supstancije u kapilari. Razlog ovoj pojavi jest razmjerno slaba vodljivost topline zbijenog stupa supstancije u kapilari.⁴⁾ Ujedno nalazimo u praksi zapravo

¹⁾ Schudel, Eder i Büchi: Beiträge z. Bestimmung d. Schmelzpunktes, Pharm. Acta Helv. 23, 34 (1948).

²⁾ World Health Organisation, Interim commission, Expert committee on the unification of pharmacopoeias, 17. XI. 1947.

³⁾ Kommentar z. Ph. Helv. V. (1947).

⁴⁾ H. Meyer: Analyse u. Konstitutionsermittlung org. Verb. (1922).