

۱۴
 تاریخ
 مکان
 (مکانی نظریه)

«رفو الیم»

دکتر امینی

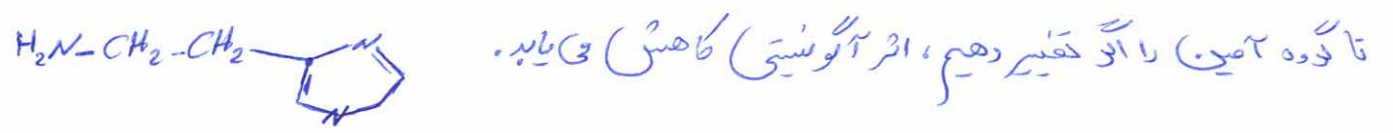
شیمی دارویی ۲

غذایی - صیدوی

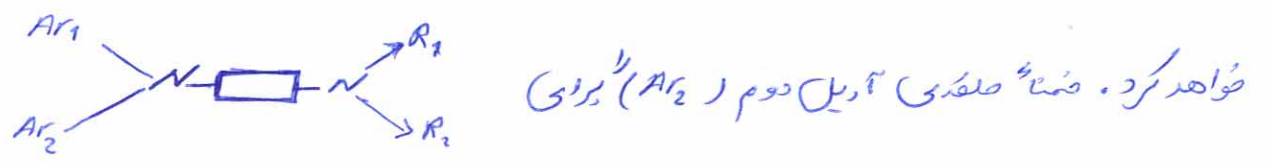
طبیعی 3

ادعای آنی هیتامین ها:

تبدیل گلیسم آنتاگونیست های هیتامین چند دسته اند که دسته اول آنتاگونیست های کلاسیک هستند و طراحی آن ها از روی ساختار خود هیتامین صورت گرفته است. هیتامین بین ۳ نیتروزین آللیفاتیک و نیتروزینی که در طبقه بی آروماتیک است، ۳ اتم خاصه دارد. بنابراین سیستم آروماتیک



اگر هر استخلافی روی طبقه ای ایجاد شود باید عبارتی برای این طبقه صافیت حضایی ایجاد کنیم، اثر آنتاگونیستی ایجاد می شود. در واقع با گذشتن استخلاف روی آمین ها و آنیلید کردن آن فاصله بیسی این دو (N) را بدین نحوی تغییر داده اند. و این تغییر فاصله باعث دست بردن اتصال آن به رسیور موجب ایجاد پاسخ بیولوژیکی نشود و در نتیجه اثر آنتاگونیستی بد شدت کاهش پیدا



بالکلی شدن آن قرار دادند؛ بنابراین لا قاعده ای که در سمت چپ مونتول به نیتروزین متصل شدن اولین دسته آنی هیتامین ها را به وجود آوردند که کاملاً non-selective هستند و بیشترین

عوارض آنی کو لیزوتیکی را دارند.

نیایدایی آروماتیکهای مختلف را قرار دادند که هر دو آروماتیک می تواند یکسانی یا متفاوت باشند مثلاً

Ar_1 ، متصل باشد و Ar_2 پیریدین. این دسته اول با نام آروماتیک آروماتیک (آروماتیک هیدروکربن) با هم در سایه

کامل $non-selective$ با محارض جانبی وسیع و مسترک با آروماتیک کولیدزیکها و بیشترین اثرات

$sedation$ را دارند.



نمای جلودگی از محارض $sedation$ تغییراتی روی

این X قرار دادند، در نتیجه آروماتیک و دوگند در دسته اول به N متصل بود به CHO متصل کردند.

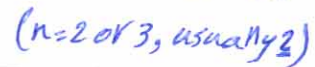
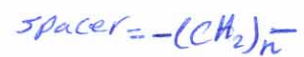
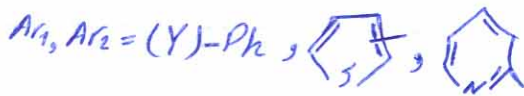
و پس از آن هم دسته سوم وارد شد که به جای X و CH قرار دادند که این دستهها از نظر پلازمه

با هم تفاوت دارند، که اگر OH داشته باشند (دسته دوم) $sedation$ کمتری دارند، چون

پلازمه شود، یعنی سوسه ترکیبایی سفته شود که محارض جانبی کمتری شود و در نتیجه محارض



صواب آلودگی به حداقل برسد.

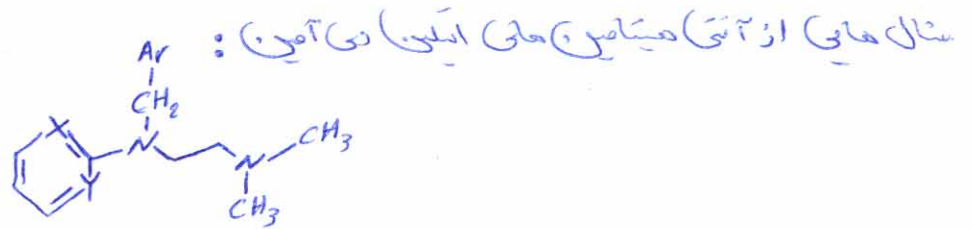


بین آروماتیکهای هیدروکربن تا آنتاگونیستهای هیدروکربن طیف وسیعی از موکتولها قرار دارند

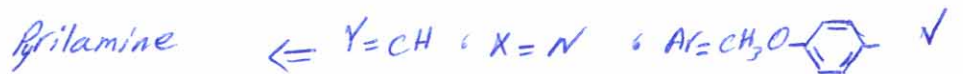
و عارضی توالم از آروماتیک هیدروکربن مستقیماً به آنتاگونیست خاص راه پیدا کنیم و در این بین پارمیتل-

آگونیست‌ها هم وجود دارند و یک ترکیب برای اینکه آنتاگونیستی باشد باید تمام الزامات برای اتصال

به رسیپتور را داشته باشد، به جز عواملی که می‌توان ایجاد می‌کنند.




اولین آنتی‌هیستامین با پلاریتتین و اثرات و اثرات خواب‌آلودگی را دارد.

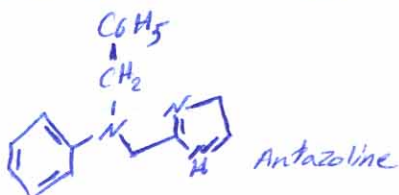


این تغییرات در Pyrilamine باعث می‌شود که کمتر وارد CNS شود و اثرات خواب‌آلودگی آن کمتر از سوکون قبلی است. Pyrilamine به شکل ملح خالص وارد بازار کرده که جز داروهای OTC است.



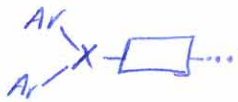
کوتی (عارضه‌های sedation) با Thonzylamine دارد چرا که $X, Y=N$ و $Ar=$  و در نتیجه از همه پلاریتر است.

یک ترکیب دیگر Antazoline است که از مشتقات اینتی‌بی‌آمی است و عوارض قلبی و عروقی



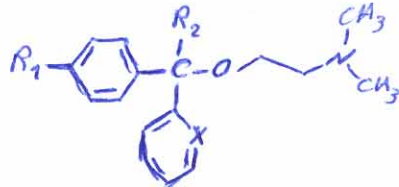
کتری دارد و همانند هیستامین طبعی اییدازول دارد.

Ethanolamine Ether Antihistamines



دستی دوم مشتقات اتانول آمینی هستند که به جای X، CHO و گروهی دیگر

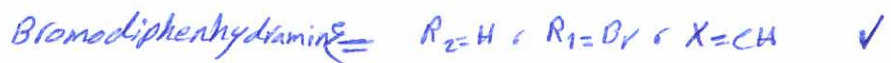
هدف از سنتز اینها کاهش اثرات وگزی بوده است.



مثال هایی از مشتقات اتانول آمینی:



بنابراین ترکیب است و یک اتانول آمینی است که به جای اتم اکسیژن اتم نیتروژن است.

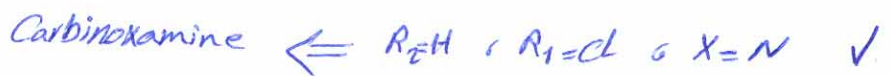


گروه و حجم گروه و non-polar و گستره اثرات وگزی اثرات (می باشد). برهم، بیشتر از گروه non-polar

و گستره اثرات (بسیار کمی دارد، به همین دلیل داروهای که برهم دارند، ضعیفتر از داروهای هستند که گستره دارند.

نکته: گروه ضعیف آمینی به صورت دیکرو و کاروفیل آمینی هم وجود دارد که فرم راست گرد آن خاص سازی

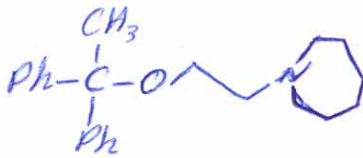
بسیار و اثر درمانی بسیار دارد، ولی فرم چپ گرد آن، اثر درمانی ندارد.



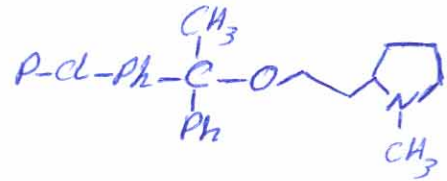
به جای H در R_2 ، CH_3 قرار دارد، که در فارماکوکینتیک آن و نفوذ به CNS (بیشتر و طولانی تر) دارد.

۲ ترکیب که شکل جدید از این خانواده اند، شامل:

Setastine (Loderik)



Clemastine (Tavist)



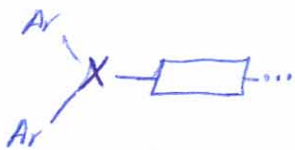
کدین پرتیکل عوارض مرکزی زیادتری دارند، چرا که آمین در Setastine در قطب F ضلعی و در

Clemastine در قطب G پرتیکل قرار داده اند و آن حارا non-polar \rightarrow کرده است.

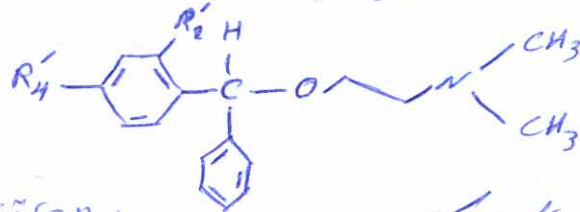
همانطور که می شود اثرات مرکزی آنتی هیستامین ها را کم کرده می شود کاری کرد که اثرات مرکزی و آنتی-

کولینرژیک بیشتری داشته باشند و اثرات ضد هیستامین آن کمتر شود و داروی ضد پارکینسون تولید شود.

زمکسی سوم داروها به جای گروه CHO، گروه CH در X قرار می گیرد.



مقایسه ای از آنتی هیستامینی و آنتی کولینرژیک هم از لحاظ استخلاف های مختلف و هم از لحاظ اناستیزومرها:



فعالیت آنتی هیستامینی

فعالیت آنتی کولینرژیک

R_2'	R_H'	① PD_2	نسبت قدرت ایزومر (+) به ایزومر (-)	PD_2	نسبت قدرت ایزومر (+) به ایزومر (-)
$(CH_3)_3C$	H	(+) 8.76*	7.8	(+) 6.14	1.9
		(-) 6.87		(-) 5.89	
H	CH_3	(+) 6.36	2.3	(+) 6.03	0.008
		(-) 6.00		(-) 8.12	

① $PD_2 = -\log [غلظت] =$ هر چه عدد غلظت کمتر باشد اثر ضعیف تر خواهد بود \leftarrow هر چه قدر PD_2 بزرگتر باشد

قدرت جینی تر خواهد بود. * ضعیف ترین اناستیزومرها و مؤثرترین آن ها

نیست با توجه به این اطلاعات می توان استخلاف مناسب و آنالیز مناسب را برای مولکول دارویی بسیار کرد.

بسیارترین اثر و کمترین عوارض را داشته باشد.

مقایسه ی وضعیت آنالیزومی در یکی از مستقعات آنالیز آمین (کلماسین)؛

کلماسین در دسته ی خودشی جواب آورترین داروست، کلماسین کاربرد بی قاطع محارضتی دارد

و آن این است که برای بی اثری در بچه ها استفاده می شود. البته بهترین دارو برای آرام کردن

بچه، شربت پرومتازین است که هم آنی هیستامین است و هم جواب آور است و در سرماخوردگی هم

که بچه دچار بی اثری می شود، داروی بسیار خوبی است.

کلماسین ۲ مرکز کاربند دارد که (R,R) با (S,S) و همچنین (R,S) با (S,R) آنالیزومی هم هستند.

تفسیر R و S : R = مواضع عمود بر صفحه ی ساعت
S = مخالف عمود بر صفحه ی ساعت

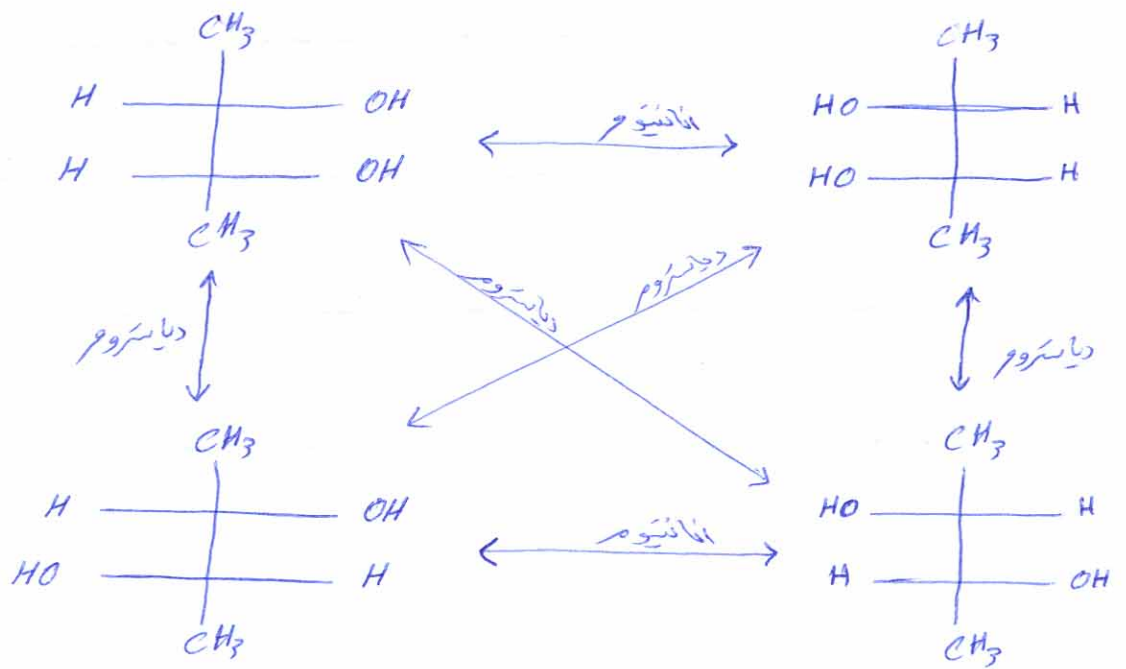
در صورتی که عدد درون دایره ی پایین صفحه ی وارد هم



در واقع اگر هر دو مرکز کاربند دچار تغییر شوند، آنالیزومی ایجاد می شود و در صورتی که فقط یکی از

آن ها دچار تغییر شوند، دیاسترومر بوجود می آید.

نکته : آنالیزومیها غیر قابل جداسازی هستند ولی دیاسترومرها قابل جداسازی اند.



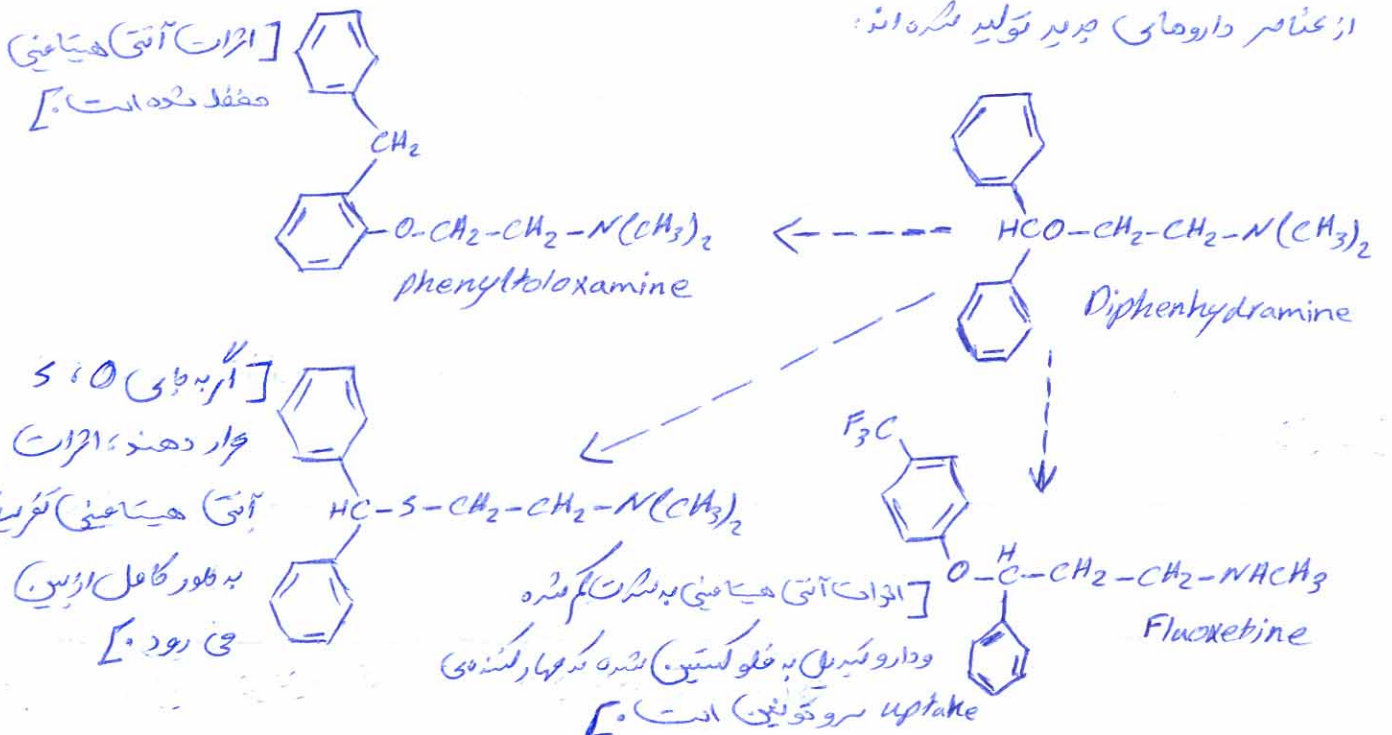
داروهایی که انانتیوم خاصی از آن ها جدا شده گران تر هستند، چون پیراسازی آن ها سخت است

مثل دکستروکروفنیل آمین و لکروکروفنیل آمین. پس می توان با تغییر انانتیوم می توانیم،

affinity را بالا ببریم یا پایین بیاوریم. با این کاری می توانیم دارو را به سمت فقط اثرات آنی هیستامینی

و حذف عوارض آنی کوکلیژیک برد و یا برعکس. با تغییر جایگاه اتانول آمین. و تغییر در بعضی

از عناصر داروهایی جدید تولید شده اند:

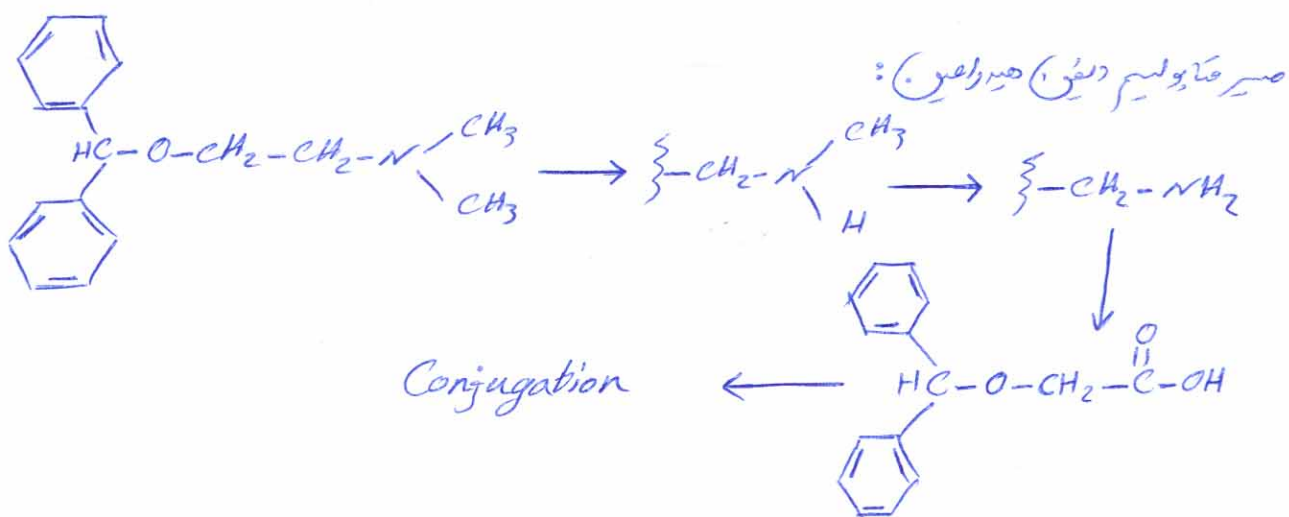


یک راهی که می توانیم به داروهای جدید دست پیدا کنیم، مطالعه متابولیسم داروهاست. یعنی افزایش های

متابولیت کننده و متابولیت ها را تشخیص دهیم. که برای اینکار باید دارو را به سوسن برهیم و متابولیت های

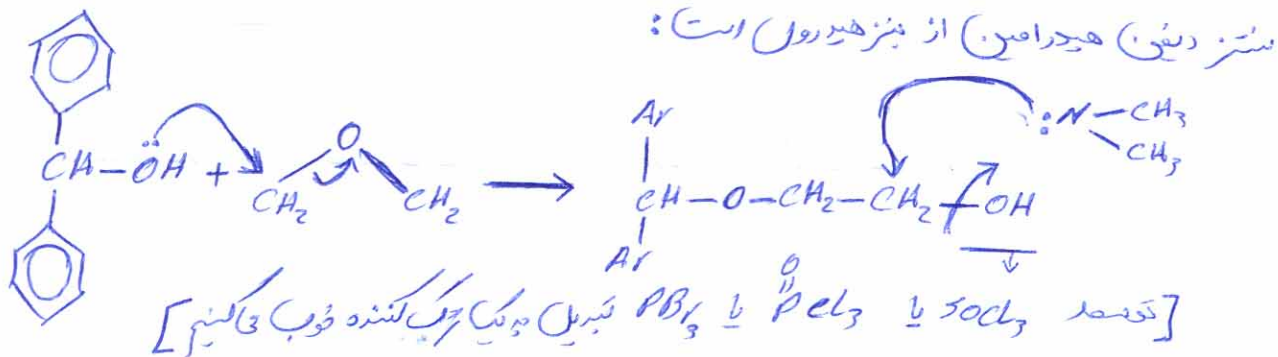
ایجاد شده را از بدن آن بگیریم که کار سختی است. زیرا اخلاقت آن بسیار پایین است و نمی شود

اخلاقت زیادی دارو تجویز کنیم تا اخلاقت متابولیت بالا رود و باید در حد درمانی دارو تجویز شود.



دفعی (هیدراسین) ← یک میلی می رود ← یک میلی (دیفر) رود و تبدیل به آمین می شود

در کبد کترولری می شود → آمین با اکسید می کند و تبدیل به اسیدی می شود و بعد دفع می شود



بعد از مطالعه متابولیسم دارو باید متابولیت ها را تست کرد و اثرات بیولوژیکی آنها را چک کرد و

اگر متابولیتی اثرات بیولوژیکی داشته باشد، می تواند به عنوان الگوریتم تولید دارو انتخاب شود.

فنیل یا Z-pyridyl است، بنابراین به طور ویژه به عنوان آنی هیستامین استفاده می‌شود و در

هیچ مورد دیگری کاربرد ندارد.

مشتقات پیرازینی: دسته‌ی دیگری که در واقع شکل جدیدی مشتقات آمین‌دی‌آمین‌ها

هستند. همانطور که قبلاً در مورد هیستامین گفته شد، آمین‌های حلقه‌ی ایمیدازول و آمین‌آلیفاتیک

یا کونفورم‌پذیرند که برای جلوگیری از این اتفاق، آن‌ها را Rigid کردند، که همین کار را در

آنتا‌گونیست‌های هیستامین انجام دادند. در واقع برای اینکه چرخش آمین‌دی‌آمین‌ها را محدود کنند،

آمین‌ها را وارد حلقه کردند و طبعاً پیرازین را به وجود آوردند. بنابراین یک سری از آنی‌هیستامین‌ها

مشتقات پیرازینی هستند که از نظر ساختار و حلقه، محدود کردن کونفورم‌ها در این‌ها بوده است.

Table 33.6. Examples of Piperazine Antihistamines

Drugs	Trade Name	R ₁	R ₂
Cyclizine	Marezine	H	CH ₃
Chlorcyclizine	Mantadil	Cl	CH ₃
Meclizine	Bonine	Cl	
Bucizine	Softram	Cl	
Hydroxyzine	Atarax	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Cetirizine	Zyrtec	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ COOH

که همگی این‌ها مواردی خوب آلودگی دارند که نسبت به پیلاریتینی آن‌ها میزان جواب‌آوری را

می توان تفاوت کرد. که طبقاً هر چه پلازما باشد، میزان نفوذ به مغز کمتر و عارضه های حواله آلدوزی

کمتر است. مثلاً Cetrizine نسبت به Hydroxyzine به علت گروه COOH پلازما است.

نیمه عمر و متابولیسم:

آنتی هیستامین ها به طور قابل ملاحظه ای طولانی انتظار، از CNS Depressant تری از

بزرگترین اثرهای آنها دارند. بنابراین نسبت به تری کمند لیو هیستامین های از پارامترهای ایجاد

کننده ای اثرات sedative است. و پارامترهای تری هم از دارند که ما را به سمت آنتی هیستامین.

های نسل دوم و سوم می برند که کاملاً اثر sedative را به حداقل می رسانند. به علاوه این ترکیبات

نیمه عمر و دوره ای عمل طولانی تری دارند، چون non-polar هستند. بنابراین این

ترکیبات به عنوان OTC برای اثرات ضد استرواح و آنتی کولینرژیک استفاده می شوند.

در بیماری هایی که در ارتباط با مسیم های کولینرژیک است، مثل تب های ضعیف و ملاح و

حالت های آلرژی و همراه با سایر داروهای ضد اصفهان آدرنرژیک (دگوتروسان) که از طریق سیستم

عمل می کند استفاده می شوند. بی اثری خودمندی این داروها زمانی است که بیمار در روز استفاده

نموده و اثر بی اثری آن صرفاً شود، نسبت به آن مقاومت ایجاد می شود. مطالعه در مورد متابولیسم این

داروها، اطلاعات خوبی به ما می دهد. مهم ترین راه متابولیسم آنها در آلکیلایسین است که بوده

صفتی جدا می شود و به دنبال آن دو عین و اولین آنتی هیستامین می رود و در پلازما دیده می شود.

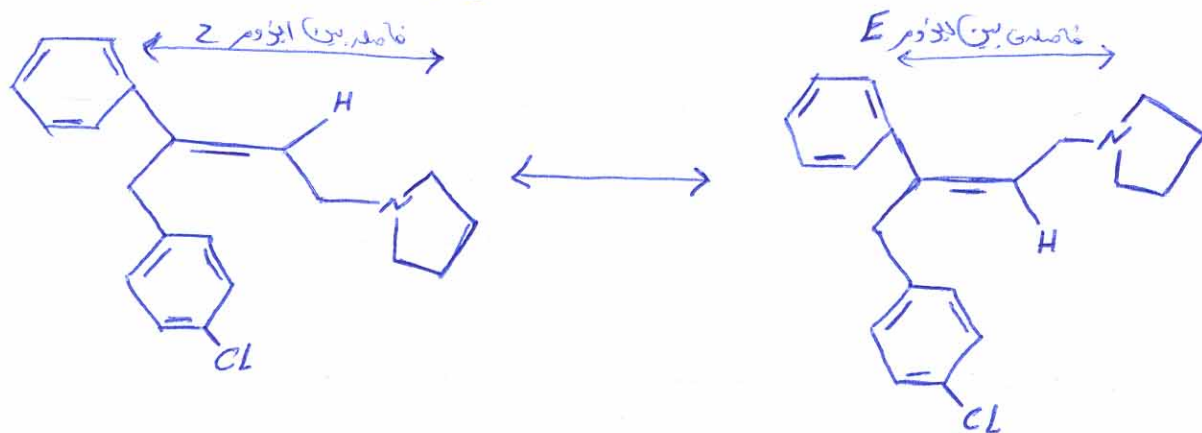
سیرازین ها: این دسته در ارتباط با استیل تی آمین ها هستند که لاگرون بین لاگاسیرون

فامید دارند که در داخل مغزی سیرازین با داده شده اند. از نظر ساختاری بدنه های

تی آریل عین و وابسته اند؛ عقل، بنزیدرین ها و ترکیب های ایزر عین سیرازین، کارونسترین و ...

این ها به طور گسترده به عنوان آنتی هیستامین مصرف می شوند و همچنین به عنوان عواملی در

درمان *motion sickness* با اوقات ضد استفراغ مرکزی، بسیار مفیدند.



بنابراین اثر فامیدی این گروه ها در اثرات بیولوژیکی آن ها داشته باشد، در ایزومر Z و E، فامیدی

بین گروه ها تغییر خواهد کرد و موجب تغییر در میزان اثر بیولوژیکی آن ها خواهد بود.

« پایان »

...