

10. Gian Luigi GATTI. — Proprietà farmacologiche dei derivati dell'o-amminodifenilsolfuro strutturalmente analoghi ai composti antistaminici e antiparkinsoniani della fenotiazina.

Riassunto. — 1) Sono stati studiati dal punto di vista farmacologico i derivati appartenenti alla serie dialchilammino-alchilammino-o-difenilsolfuro e dialchilammino-acilammino-o-difenilsolfuro che possono considerarsi come composti della fenotiazina con anello eterociclico aperto.

2) L'o-dimetilamminoetilammino-difenilsolfuro (964 I.S.) ha mostrato in vitro, sull'intestino isolato di cavia, una certa attività antiistaminica.

3) Diversi prodotti, tra cui l'o-(α -dimetilamminopropionilammino)-difenilsolfuro (968 I.S.) hanno mostrato una attività, nei confronti dell'azione centrale della nicotina, che li avvicina ai farmaci antiparkinson.

Résumé. — 1) Les propriétés pharmacologiques de onze dérivés appartenant aux séries des dialkylaminoalkylamino-o-diphénylsulfures et des dialkylaminoacylamino-o-diphénylsulfures ont été étudiées; ces composés peuvent être considérés comme des dérivés de la phénothiazine dont le noyau hétérocyclique de la molécule serait ouvert.

2) L'o-diméthylaminoéthylamino-diphénylsulfure (964 I.S.) manifeste une certaine activité antihistaminique sur l'intestin isolé du cobaye.

3) Différents produits, et en particulier l'o-(α -diméthylaminopropionylamino)-diphénylsulfure (968 I.S.) ont présenté un antagonisme vis à vis des effets convulsivants centraux de la nicotine chez le lapin qui permet de les rattacher aux médicaments anti-parkinsoniens du type Diparcol.

Summary. — 1) The pharmacological properties of eleven derivatives of the dialkylaminoalkylamino-o-diphenylsulfide and of dialkylaminoacylamino-o-diphenylsulfide, which can be considered as the phenothiazine derivatives with opened heterocyclic ring, were studied.

2) The o-dimethylaminoethylamino-diphenylsulfide (964 I.S.) had in vitro a certain antihistaminic activity on the ileum of the guinea-pig.

3) Several of the compounds studied and particularly the *o*-(α -dimethylaminopropionylamino)-diphenylsulphide (968I.S.), had an antagonism to the central convulsant action of nicotine similar to antiparkinson compounds of the Diparcol series.

Zusammenfassung. — Vom pharmakologischen Standpunkt aus *mino-o*-diphenylsulfid-Reihe studiert, welche als Phenothazinderivate mit offenem heterocyclischen Ringe aufgefasst werden können.

2) Dimethylaminoethyl-*o*-aminoacethylamino-diphenylsulfid (964I.S.) hat *in vitro* am isolierten Meerschweinchendarm eine gewisse Antihistaminwirkung gezeigt.

3) Verschiedene Verbindungen, wie z.B. *o*-(α -Dimethylaminopropionylamino)-diphenylsulfid (968 I.S.) zeigten im Vergleich mit der zentralen Wirkung des Nicotins eine Wirkung, welche der der Antiparkinsonmittel ähnlich ist.

L'attenzione dei ricercatori è stata recentemente portata con sempre maggiore interesse sui derivati N-sostituiti della fenotiazina i cui primi termini furono sintetizzati per la prima volta da GILMAN e SHIRLEY nel 1944 (1).

Gli studi fino ad oggi condotti hanno dimostrato notevoli possibilità di applicazione clinica di questi farmaci in due diverse direzioni e precisamente come antiistaminici da un lato e come medicamenti capaci di neutralizzare i disturbi caratteristici della malattia di Parkinson dall'altro lato. Nella prima serie si sono mostrati più attivi il Fargan, il Phenergan, il Prometazin (3277 R.P.) (2), il Pyrrolazote (3) e il Multergan (4); nella seconda serie il Diparcol (2987 R.P.) e il Parsidol (3356 R.P.) (5).

Questi risultati hanno suggerita l'opportunità di una ricerca sistematica al fine di individuare i rapporti esistenti tra costituzione chimica e azione farmacologica dei prodotti. In questo campo un contributo notevole è stato portato da HALPERN (2), VIAUD (6), VANDER BROOK (3) e DAHLBOM (7) per quanto concerne le ricerche sulla attività antiistaminica e da BOVET e LONGO (5) e DAHLBOM e collaboratori (8) per quanto riguarda le ricerche sulla attività antiparkinsoniana.

Una delle più interessanti conclusioni di questi lavori è stata la constatazione dell'importanza dell'anello della fenotiazina e in particolare dell'atomo di zolfo.

Nel quadro di queste ricerche ci siamo proposti di studiare i prodotti di sintesi derivati dall'o-amminodifenilsolfuro che possono considerarsi come composti della fenotiazina in cui si sia ottenuta l'apertura dell'anello eterociclico.

Le indagini sono state condotte su una serie di sei derivati amminoalchilici dell'o-amminodifenilsolfuro e cinque derivati ammido-amminoalchilici sintetizzati da KNUSLI, e dei quali le costanti chimiche sono state descritte altrove (⁹), e si è proceduto al raffronto di questi nuovi prodotti col Phenergan, il Diparcol e simili da un lato e con una nuova serie di prodotti recentemente sintetizzati da DAHLBOM e EKSTRAND (³) dall'altro.

Per quanto concerne le tecniche impiegate ricorderemo che si è saggiata la tossicità sul topino per via sottocutanea; l'azione spasmolitica sull'intestino isolato di coniglio; l'azione anticonvulsivante sul coniglio trattato con nicotina; l'azione antiistaminica sul broncospasmo istaminico della cavia e sull'intestino isolato di cavia.

PARTE SPERIMENTALE

Azione spasmolitica. — L'attività spasmolitica dei prodotti in esame è stata saggiata confrontando le curve prodotte da dosi fisse di acetilcolina (0,2 mg./l.) e di cloruro di bario (20 mg./l.) sull'intestino isolato di coniglio in bagno di Tyrode, con curve modificate da dosi crescenti di prodotto aggiunte al bagno quando la contrazione aveva raggiunto l'apice. Su questi tests i prodotti diamminoalchilici hanno mostrato una certa attività spasmolitica che si esercita pressochè alla stessa concentrazione di acetilcolina e di cloruro di bario. (Vedi tabelle).

Azione antiistaminica. — L'attività antiistaminica è stata messa in evidenza mediante due tecniche contemporaneamente: quella per la prevenzione delle contratture provocate dall'istamina sull'intestino isolato di cavia in bagno Webster e quella sulla neutralizzazione del broncospasmo provocato nella cavia da una soluzione di istamina somministrata per aerosol. Colla prima prova si è ricercata la dose minima necessaria del prodotto per ottenere la diminuzione del 90-100% della curva di contrazione iniziale provocata dall'istamina in soluzione 1 mg./l.; colla seconda si è proceduto al raffronto del tempo necessario per provocare lo shock istaminico nelle cavie non trattate e in quelle in

cui il prodotto era stato iniettato per via endoperitoneale dieci minuti prima dell'esperimento alla dose di 10 mg./kg. di peso dell'animale. In queste condizioni sperimentali tutti i prodotti hanno dimostrato di non possedere alcuna proprietà antiistaminica somministrati per aerosol; sull'intestino isolato di cavia invece, il 964 I.S. mostra una azione anticontratturante alla dose di 0,8 mg./l. mentre il 956 I.S. si è mostrato attivo alla dose di 1,2 mg./l. Il 3015 R.P. confrontato nelle identiche condizioni sperimentali ha agito a 0,02 mg./l. Per altro un rapporto tra i prodotti 964 I.S. e 3015 R.P. è difficile a stabilirsi perchè i risultati sono stati diversi nelle varie esperienze. Il rapporto tra i due prodotti si può tuttavia fissare tra 1/100 e 1/1000.

Azione antiparkinson. — Mentre i prodotti in esame hanno dimostrato scarse proprietà antiistaminiche, hanno invece rivelato le proprietà caratteristiche degli anticonvulsivanti. Abbiamo messo in evidenza questo tipo di attività sul coniglio secondo la tecnica descritta da LONGO e BOVER⁽¹⁰⁾ per la prevenzione del quadro sintomatologico provocato dalla nicotina somministrata per via endovenosa. Abbiamo diviso in due gruppi conigli dal peso medio di kg. 1,750 iniettando negli animali del primo gruppo, funzionanti da controllo, una soluzione di nicotina alla dose di 1 mg./kg. di peso dell'animale; e in quelli del secondo gruppo la stessa dose di nicotina cinque minuti dopo che essi erano stati trattati col prodotto in ragione di 10 mg./kg. di peso per via endovenosa. Tra i prodotti più attivi abbiamo notato nella serie ammina-ammide il 968 I.S. che dà una protezione quasi completa alla dose di 10 mg./kg., e nella serie delle diammine il 967 I.S. che dà un risultato simile alla dose di 5 mg./kg.

Abbiamo raccolto nelle tabelle che seguono i risultati ottenuti in questi esperimenti.

CONCLUSIONI

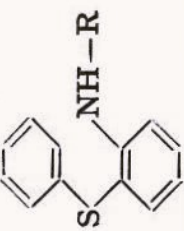
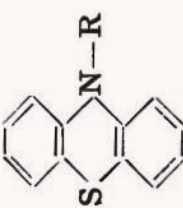
Azione antiistaminica. — Le prove farmacologiche hanno dimostrato il buon fondamento della tesi sul possibile ravvicinamento dei derivati dell'o-amminodifenilsolfuro e i derivati della fenotiazina in quanto è stata dimostrata in vitro una discreta attività del 964 I.S. sulle contrazioni provocate dall'istamina sull'intestino isolato di cavia. Questo risultato ha per altro piuttosto un valore teorico in quanto le prove realizzate in vivo sul broncospasmo istaminico nella cavia hanno avuto esito negativo. L'inattività di questi prodotti contrasta con quanto è stato

N. Prod.	Chemical Structure	Tossic. topino mg/kg. S. C.	Az. Antiistam. cavia		Az. Antispasmod. intest. iso. con. (***)		Az. Antiparkinson coniglio (•••)		
			Aerosol (*)	Intest. (**)	Acetil.	BaCl ₂	Protezz. totale	Pro ez. parz.	Protezz. nulla
964 I.S.		500	> 20	0,8	0,1	0,2	1/4		
966 I.S.			> 20		0,2	0,5	3/4		
970 I.S.			> 20						2/2
956 I.S.		350	> 20	1,2	0,1	0,2	1 4	3 4	
967 I.S.			> 20				2/3	1 3	
1024 I.S.			> 20		0,2	0,5	(5 mg. / kg.)	3/4	1/4
								(5 mg. / kg.)	
		(1)	(2)				(3)		
3015 R.P.		250	1						
Phenergan		225	0,5				0/4	4 4	
Diparcol		450	10				4/4	4 4	
Parsidol		450							

(1) D. BOVET, P. DUREL e G. V. LONCO, Comp. rend. Soc. Biol., 140, 514 (1950).

(2) VIAUD, Prod. Pharmac. 2, 53 (1957).

(3) D. BOVET e G. V. LONCO, J. Pharmac. Exper. Ther., 102, 22 (1951).

N. prod.		Az. Antistarsi. cavia		Az. Antispasmod. int. isol. coniglio (***)		Az. Antiparkinson coniglio (****)		
		Aerosol (*)	Int. isol. (**)	Acetilc. Ba (I ₂)	Protez. totale	Protez. parziale	Protez. nessuna	
961 I.S.	-CO CH ₂ N(CH ₃) ₂	> 20		0,5	1	2/3	1/3	
960 I.S.	-CO CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	> 20				3/4	1/4	
955 I.S.	-CO CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂					2/3	1/3	
963 I.S.	-CO CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂					3/4	1/4	
962 I.S.	-CO CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂					1/4	2/4	
			(1)					
I	-CO CH ₂ N(CH ₃) ₂		0,1	1,33	—	3/4	1/4	
II	-CO CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0,2	2,30	1,45	2/4	2/4	
VI	-CO CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂		0,1	12	6,6	4/4		

(1) R. DAHLBOM e T. EKSTRAND, Ac. Chem. Scand. 5, 102 (1951).

NOTE ALLE TABELLE:

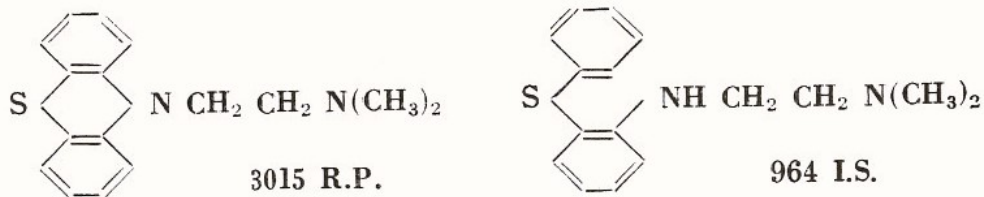
* Dose del prodotto sufficiente a realizzare la protezione della cavia nei confronti del broncospasmo provocato da aerosol di istamina (0,2%); 10 mg./kg. somministrato 10 minuti prima della somministrazione dell'aerosol.

** Concentrazione in mg./l. del prodotto, che provoca la riduzione del 50% della contrazione provocata dall'istamina in dose 1 mg./l.

*** Concentrazione in mg./l. del prodotto, che provoca la riduzione del 50% della contrazione da acetilcolina (0,4 mg./l.) e BaCl₂ (40 mg./l.)

**** Protezione nei confronti delle convulsioni provocate dalla nicotina (1 mg./kg. e.v.) alla dose di 10 mg./kg. e.v. 10 minuti avanti lo shock. Numero degli animali protetti/numero degli animali trattati.

ottenuto da altri autori per il 3015 R.P. che nelle stesse condizioni protegge la cavia alla dose di 1 mg./kg. di peso dell'animale e per il Phenergan che dà una protezione della cavia alla dose di 0,5 mg./kg. (2, 6).



Tale attenuazione di attività può essere dovuta all'apertura dello anello eterociclico della fenotiazina o anche alla esistenza di un gruppo amminico aromatico secondario, condizione che si è mostrata sfavorevole anche nelle altre serie antiistaminiche.

Azione antiparkinsoniana. — E' interessante osservare che l'attività centrale analoga a quella riscontrata nei farmaci riconosciuti idonei a sopprimere i fenomeni caratteristici del morbo di Parkinson e propria dei derivati della fenotiazina, è apparsa evidente nei prodotti della serie dei derivati dell'o-amminodifenilsolfuro con maggiore evidenza nella serie ammina-ammide, utilizzando la tecnica già accolta da vari autori (7, 10) dell'antagonismo tra prodotto e nicotina. In particolare si è notato:

a) *Nella serie delle diammine:*

1) I prodotti dietilati si sono mostrati più attivi dei prodotti dimetilati con evidente parallelismo con quanto è stato rilevato nei derivati della fenotiazina.

2) La ramificazione della catena alifatica in β ha dato prodotti dotati di maggiore attività mentre la introduzione di un terzo anello di carbonio ha provocato una diminuzione di attività come già è stato notato nella serie della fenotiazina.

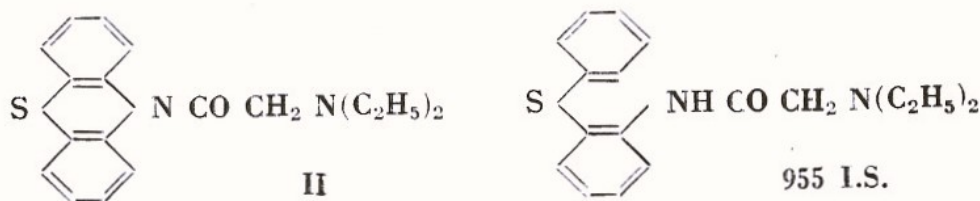
3) L'o-(α dimetilamminopropilammino)-difenilsolfuro (966 I.S.) ha mostrato una attività anticonvulsivante vicina a quella del Phenergan che nella serie della fenotiazina ha una struttura analoga.

4) E' da notare che l'o-(β -dietilamminoetil-etilammino)-difenilsolfuro (1024 I.S.) è praticamente inattivo.

b) *Nella serie delle ammine-ammidi:*

1) I risultati di DAHLBOM (7) che per primo ha dimostrato l'attività anticonvulsivante e probabilmente antiparkinsoniana dei derivati ammina-ammide del Phenergan, sono stati ottenuti anche nei derivati del-

l'o-amminodifenilsolfuro. Infatti l'o-dietilamminoacetilammino-difenilsolfuro (955 I.S.) ha mostrato una attività vicina a quella del 10-dietilamminoacetil-fenotiazina (II).



2) La ramificazione della catena alifatica in β mostra un aumento di attività del prodotto non altrettanto evidente come nella serie delle diammine. Infatti l'o-(α dimetilamminopropionilammino)-difenilsolfuro (698 I.S.) si è mostrato più attivo dell'omologo acetilamminico (961 I.S.) mentre il contrario occorre nei derivati corrispondenti dietilamminici (963 I.S. e 955 I.S.). (Vedi tabella).

3) Tutte le prove da noi condotte sui derivati ammidici della fenotiazina hanno dimostrato la concordanza dei nostri risultati con quelli di DALHBOM (8).

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) H. GILMAN e D. A. SHIRLEY: *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 888, (1944).
- (2) B. N. HALPERN e P. DUCROT: *Comp. rend. Soc. Biol.*, 140, 361, (1946).
- (3) M. J. VANDER BROOK, K. J. OLSON, M. RICHMOND e M. KUIZENGA: *J. Pharm. Exper. Ther.*, 94, 197, (1948).
- (4) P. DUCROT e Ph. DECOURT: *Comp. rend. Soc. Biol.*, 144, 911, (1950).
- (5) D. BOVET e V. G. LONGO: *J. Pharm. Exper. Ther.*, 102, 22, (1951).
- (6) P. VIAUD: *Prod. Pharmac.*, 2, 53, (1947).
- (7) R. DALHBOM e T. EKSTRAND: *Acta Chem Scand.*, 5, 102 (1951).
- (8) R. DALHBOM. T. EDLUND, T. EKSTRAND e A. KATS: *Arch. inter. Pharmacodyn.*, 90, 241, (1952).
- (9) E. KNUSLI: *Exper.*, 8, 262, (1952).
- (10) V. LONGO e D. BOVET: *Il Farmaco*, 5, 515, (1949).