

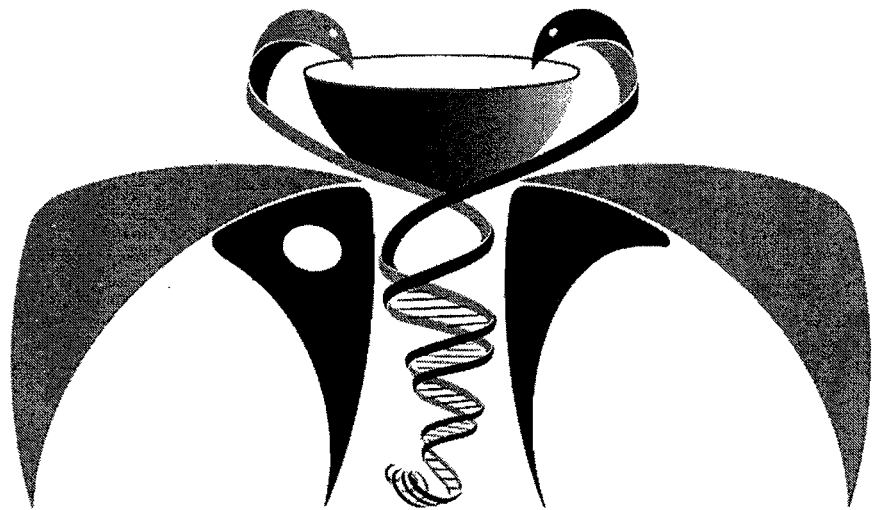
# اکسیر 92

شیمی دارویی 1

دکتر خلیج

جله 10

• سارا سلیمی •



Exir92.ir



tums.ac.ir

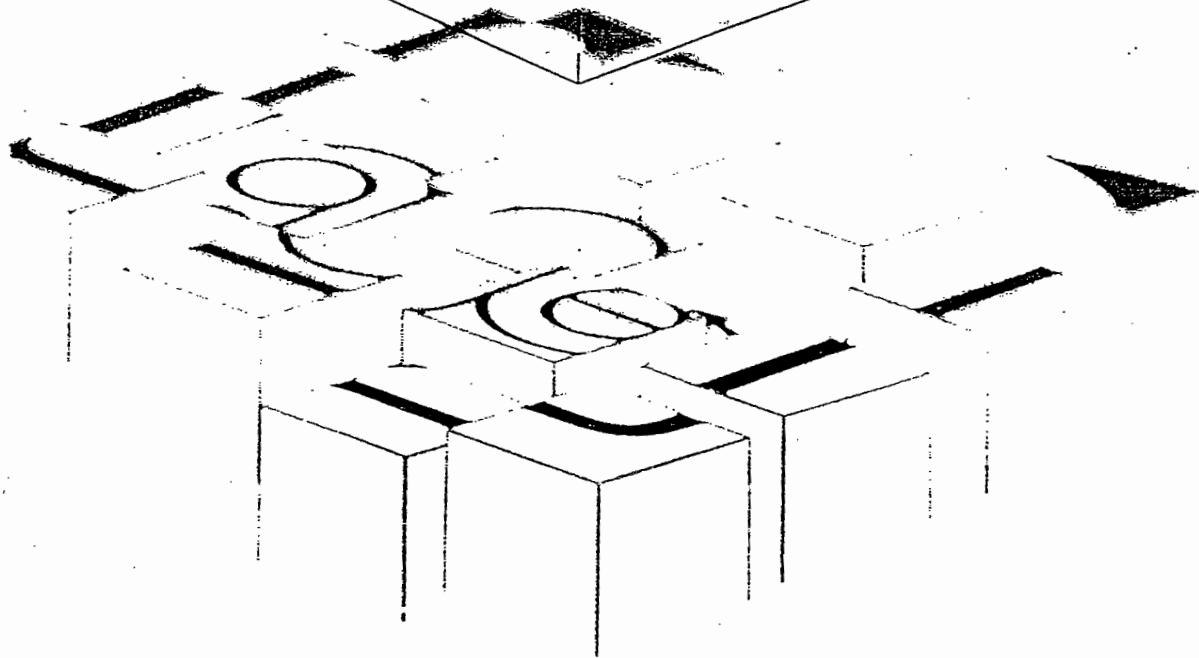
تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی 92



دوره پنجم بنظر

کارگاه

TOGETHER



تهیه کنندگان:

بیاده: جزوه ۸۸

ویرایش: نیلوفر خشک ناز



SEMESTER 5  
the entrance of 90



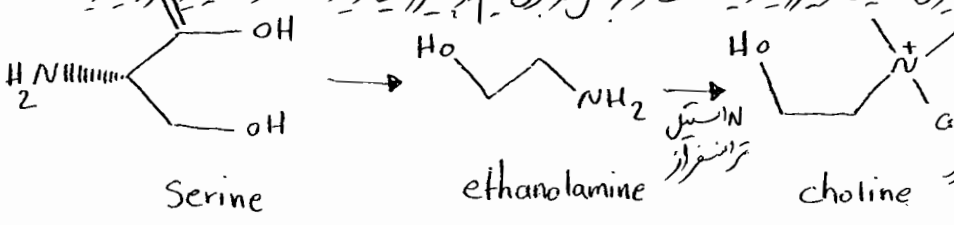
### معدلات ستم کولینرژیک :

استیل کولین (Ach) نو در هر نیم مرتبه سینسی در هر دو ستم سمیاید د بار اسیاید است. همتس به عنوان نو در هر ستم سینسی در بار اسیاید عمل ی کند.

گرفته ای استیل کولین } موسداری (در عضلات حلاف و عدد مرکزی دارای اثر محرکی در طلب دارای انار نهاری) اثرات شبه موسکاری

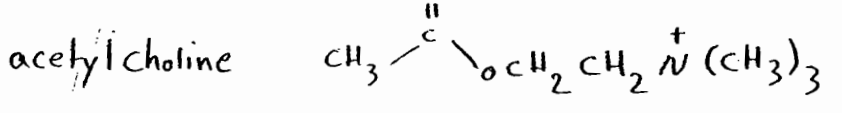
انطوسی (عقله انارطوسی)، در محل اتصال عصب عضله و کائالکون کای عصبی به اثرات شبه مندرتین  
استیل کولین بولار است در بدل با مثبت جذب نم شود در خاطر گروه استر توسط استراز نه سرعت هیدروکزی می شود  
نارحه: در سال های قبل، داروهای این ستم هم عکسای در بازار دردی داشت چون در ان زمان بلا عکسای گنده ی H<sub>2</sub>  
دهار گنده های عید سردون (مثل امرادول) وجود نداشت. پس آنتاگونیت کز این ستم به طور عده در عیاری عای مانند زخم عده  
به خاطر اثر عیاری بر ترسجات

ددار به ۷ استفاده می شد. دلی با آمدن داروهای اصعاصی مهای گنده ی H<sub>2</sub> و عید سردون، نفس این دارو کم شد. تا با کنت انار این دارو عیاری عای نظر آلرا بعد، نفس آن ها سر زنده تر شد چون کمبود استیل کولین باعث کاهش کم کرد  
جانظم می شود و هم چنین در آنستورگر نیز ان فعالیت کولینرژیک زیاد است و برعکس در جون ستم دوام سترژیک زیاد است و فعالیت کولینرژیک زیاد است

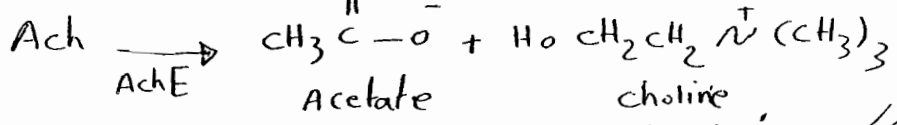


استیل کولین از استقلیه شدن کلین توسط استیل آی  
مستمر می شود و کولین از واکنش در در جانشین می شود

دانس تبدیل کولین به استیل کولین در محل پایانه عصبی انجام می شود کولین به وسیله ی یک مامل (عم انتعالی با Na<sup>+</sup>) به پایانه عصبی سینسی منتقل می شود آنرم استیل کولین ترانسترارز، از استیل CoA و کولین، استیل کولین می سازد

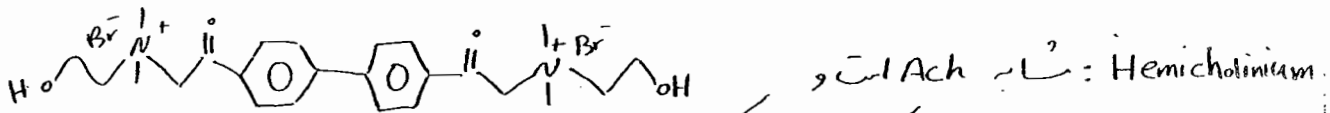


مابولسم Ach: پس از اثر بر گیرنده، در سلف سینسی به وسیله ی آنرم استیل کولین استراز تحریمی می شود



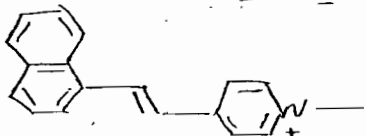
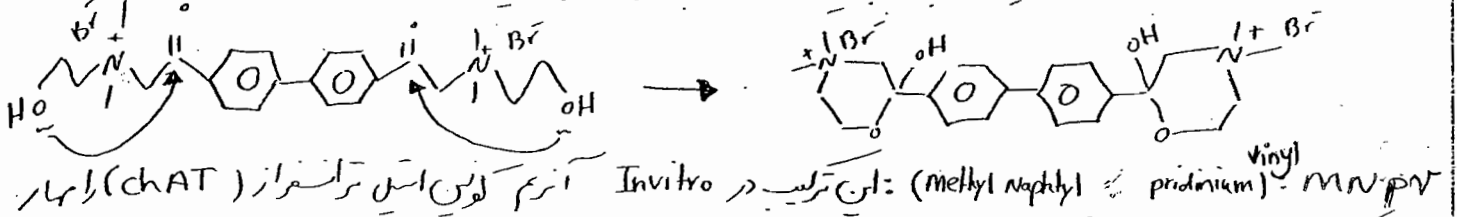
راه عای مبرای کم کردن اثرات کولینرژیک دارم: ۱) فعالیت استیل کولین ترانسترارز (AchT) که آنرم گذاری مبر بر ستر است را کاهش دهیم. ۲) فعالیت کولین استراز (AchE) را افزایش دهیم

Uptake اسل لولین را افزایش دهم. (۴) آنالوگت های لولینزیم را به کار ببرم.  
 در مهار کننده ی پوستر ACh استفاده نمی شود چون برستم میماند عمق موثر است. پس هر گاه اسم مهار شده و عملکرد بین محل



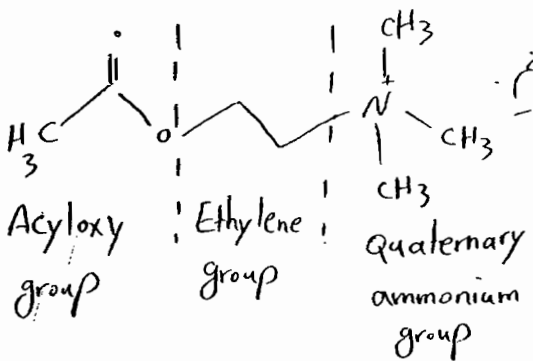
ازای حلقه ی قلی است. این ترکیبات نامطلوبی است uptake لولین را انجام می دهد مهار می کند. یعنی با لولین بر سر ورود به یا باینه ی عصبی رقابت می کند. پس آنالوگت لولینزیم هستند.

علت نام گذاری: گروه هیدروکسیل به برین برپوشش عمل می کند و همین کاتال تولید می کند.



می کند ولی در Invivo اثر ندارد. مهار کننده لولین پوستر ACh جانس در درمان ندارد مگر این که از مواد رقابتی با ACh استفاده کنیم ولی موثره برای افزایش پوستر پیدا شده که در درمان بیماری مثل پارکینسون کاربرد دارند. ساختار ACh را در نظر بگیرید، مثل اصلی در به کار بردن این ترکیب در بدن این است که تولید آنزیم استراز (که در خون عم

وجود دارد) به سرعت تجزیه می شود. علاوه بر این اسل لولینزیم می تواند با فسفولیدهای عشاء تسلی ممکن دهد و املا دارد سلول شود.



ACh را می توانیم به سه صفت تقسیم کرده تغییرات را روی هر صفت بررسی کنیم.  
 تغییر بر مای دهم معجزه آمیزی از سه مورد زیر است:

- (۱) لیوفیلیته partition coefficient
- (۲) حیاتی الکرون electrone effect
- (۳) استرئوشیمی ster.chemistry

الف) تغییر در صفت آمینوم لولینزیم:  
 اگر به جای N از C، P و As استفاده کنیم: قدرت اثر ↓ چون بار + از این می رود و پیوند استر میماند با آنیونیک ساید (Anionic site) کربن برقرار می شود. با جایگزین کردن C به جای N پیوند ها از نوع هیدروکسی می شوند چنانچه الکترونی و حجم تغییر می کند. اثر کاهش می یابد.  
 شیمی دارویی دکتر حلیح صفحه ۲

که قدرت بیهوشی دارند.

طول اثر چون کانوربایون تغییر می کند، دیگر به وسیله AchE تجزیه نمی شود.

۱۲) کانتری مثل های متصل به N با گروه های رفرسیل اتیل، اندریدریل و... سبب از بین رفتن اثر می شود.

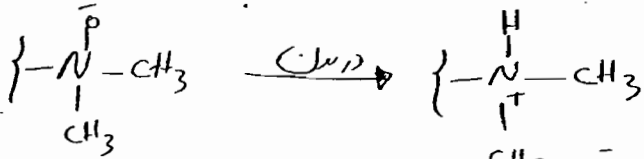
ولی وقتی به نقطه ای از مثل عاجانین شود، اثر ماقص می ماند، عوض کردن گروه عم اثر را از بین می برد که این به دلیل

حساس بودن Anionic site است. به گروه های محبوس معافیت فضای است. جایگزینی اتیل اثر تقریباً حفظ می شود، اما جایگزینی پروپیل اثر کاهش می یابد و جایگزینی بوتیل اثر را از بین می برد. در این بین جایگزینی اندریدریل و پروپیل اثر را از بین می برد.

۱۳) به جای N-CH<sub>3</sub> ، N-O قرار دهم. حلالی بار + روی اثر تغییر می کند و اثر کاهشی می ماند.

غیرت: فرم اتروپاید در بدن احیاء شده و به ترکیب معال تبدیل می شود. پس یک پرودرگ داریم که طول اثر آن

تغییرات از این تغییر در داروهای مثل



Genatropin (پرودرگ آترپین) و

GenScopolamin (پرودرگ اسکوپلامین) استفاده شده است. CH<sub>3</sub>

ب) تغییر در اتیلین

۱۱) اگر طول زنجیر را کم یا زیاد کنیم اثر کم می شود یا از بین می رود.

تا اثر ایجاد کنند

قانون 5A: پس N لااثر ندارد H قبل انتهای باید 5A (5A) نامیده باشد. البته معنی است در سری

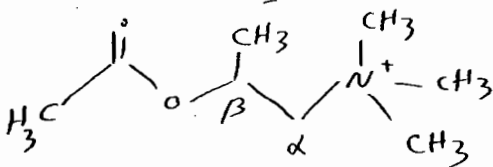
این نامها رعایت شده ولی اثر را داشته باشد چون می توانست کانوربایون و فامیلاری مناسب بین Functional group ایجاد کنند.

۱۲) قرار دادن استخلاف روی زنجیره دستاخر دار کردن آن: موجب معافیت فضای در برابر تجزیه توسط AchE می شود.

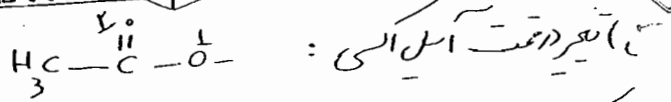
پس طول اثر لغزش می یابد بنابراین تغییر پیدا می کند. لزوم کار مولکولی به وجود می آید و ممکن است اثر را کم کند که مسئله

از اثر دوری گزیده می شود که این درگیری کاهش باید، partition coefficient هم تغییر می کند.

مثال اولی در مودت B، یک مثل دارد که باعث اضمحلال اثر آن بر سرده های موسکارینی شده است.



طول اثر ↑ ، برای تشخیص اسم با معین قدرت هنداسم استفاده می شود.



تغییر استرین موقعیت 1 با S، CH<sub>2</sub>، NH، AS

جانبری با S: کاندیدی کم می شود، ابوازه نبرد می شود و قدرت استر مقداری کم می شود، ولی طول اثر افزایش می یابد

چون با تغییر 0 ~ S کاندید استرین تغییر کرده و دیگر سوستر استرین برای AChE نیست پس در برنج  
تجزیه می شود و طول اثر لغزش می یابد. (اثر به مقدار کمی کاهش می یابد، چون S پیوند  
هیدروژنی برقرار نمی کند)

جانبری با NH: قدرت استر مقداری کم می شود. طول اثر لغزش می یابد چون آمید در برنج از استر تجزیه می شود.  $\Rightarrow$   $\times$  تدریس نشد

جانبری با CH<sub>2</sub>: قدرت استر کم می شود. (پیوند هیدروژنی ندارد) اما طول اثر لغزش می یابد چون دایکستر ندارد

جذوبی 87: وقتی به جای 0 موقعیت 1، S یا Se قرار می دهیم چون هم حجم استر هم الکترونیوریته از 0 هستند حالتی بار  
مثبت برین  $\pi$  گروه لایونیل کاهش می یابد و حجمی بزرگتر یعنی انرژی های مانورده کمتری می شود. همچنین کاندید استرین هم بزرگتر  
پس سوسترهای مناسبی برای AChE نیستند و در برنج تجزیه می شود و با طول اثر لغزش می یابد

نکته: مانع شده وقتی CH<sub>2</sub> با 0 موقعیت 1 جانبری می شود، اثر از این هم رود ولی کاهش می یابد. به این گروه ها  
که با تغییرشان اثر کاهش می یابد ولی گدا از بین نمی رود Haptophore می گویند

نکته: در Interactions گیرنده و Ach سه نوع پیوند صورت می گیرد:

1) Quaternary ammonium  $\leftarrow$  آنیونیکی Anionic گیرنده و ایجاد پیوند الکتروستاتیکی

2) Ethylene group  $\leftarrow$  اتصال به سایت هیدروژنی گیرنده و ایجاد پیوند های هیدروژنی

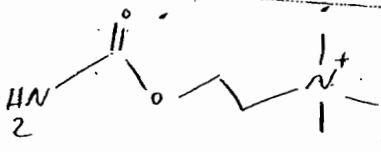
3) Acyloxy group  $\leftarrow$  اتصال به سایت استری گیرنده با پیوند های هیدروژنی

جذوبی 87: گروه فارماکوفور اسیلی در Ach این لوانتر است. ولی گروه اسید اسیلی به واسطه شکل پیوند هیدروژنی باعث

تقویت برهم کنش گیرنده با Ach می شود به همین دلیل Haptophore است.  $\Rightarrow$  تدریس نشد

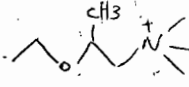
1) به جای گروه  $\pi$  می توانیم S، CH<sub>2</sub> و Se قرار دهیم که در این صورت طول اثر زیادی می شود. به دلیل تغییر کاندید استرین  
در عدم اثر AChE. از طرف دیگر قدرت استر کم می شود. چون ترکیب تغییر داده شده شکل پیوند هیدروژنی نیست

2) به جای گروه  $\pi$  می توانیم NH قرار دهیم که طول اثر را لغزش می دهد ولی قدرت تأثیر ضد استرین ندارد

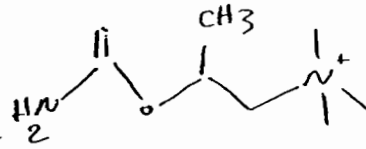


Carbachol

در گلوکوم استفاوه می شود



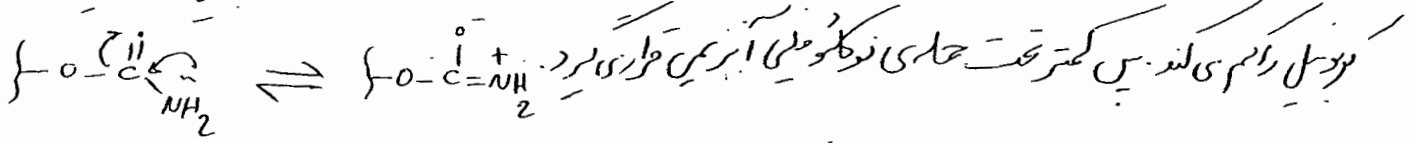
Betacal



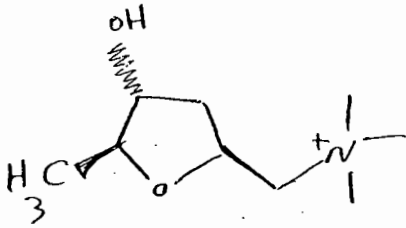
Betanecol

در احتیاج برادر در دست استفاوه می شود

\* نام پروسه NC(=O)O کاربامات است. حبه است در زردن با پروسه که در عمل حرارتی نبرد و مقدار بارها



چه شباهتی بین باصقان Ach و موسکارین وجود دارد؟



Muscarine

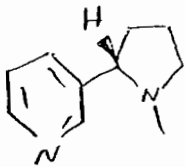
گروه استر (1)، هائری (2) OH که شباهت است.

علاوه بر دارا بودن سه گروه فوق باید عواملی در Functional groups (معانی با Ach)

باشد. پس استر و هائری خاص دارم. چون یک حلقه در هم قابلیت حرکت دارند و می توانند این بیشتر است به شرطی که فاصله ی ما را با گونر زیاد هرگز این بود

از این این 2، فقط موسکارین می تواند به پروسه ی Ach متصل شود موسکارین است

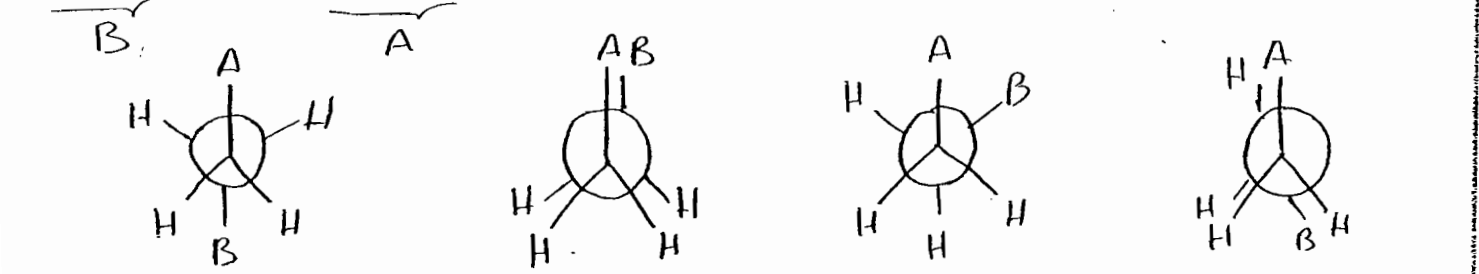
- Muscarine: 2S, 3R, 5S
- Epi muscarine: 2S, 3S, 5S
- Allo muscarine: 2S, 3R, 5R



Nicotine

ساختار نیکوتین

کدام کانفورمیشن Ach استرین سری دارد؟ 4 حالت خاص برای آن دارم

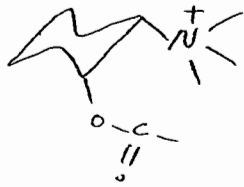


Antiplanar      Semiplanar      syndinal      Anticlinial

پایدارترین حالت syndinal است چون N ادریم می تواند با O در جهت B نبود اقدرت استی بدود

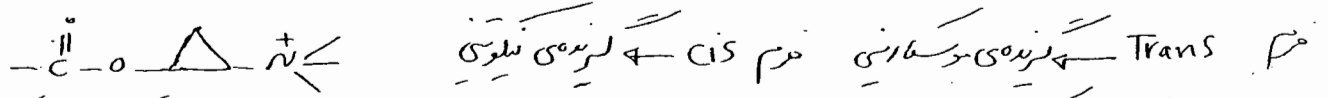


در فرم Synplanar معافیت فضایی ایجاد می شود که بر جاذبه های انتر استاتیک عمل کرده و ترکیب ناماینداری شود.  
 برای رسیدن به نتیجه باید جرخش آزاد را حذف کنیم. پس مولکول را منجمدی کنیم و اثر را اندازه گیری کنیم (C-5)  
 اما در بین که نمی توانیم پس دما را داشته باشیم باید مولکول را Rigid کنیم پس در در In vivo بین تریس و B و Rigid می کنیم.



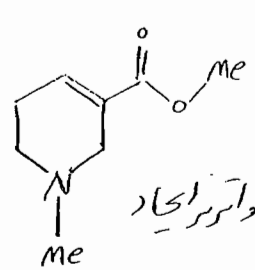
در این حالت فرم trans بر تریزدهی موسکاسی و cis بر تریزدهی نیتروسی اثر دارد.  
 البته این ترکیب نسبت به Ach تفاوت ساختاری زیادی دارد.

سین ترکیب ساده تری ساخته - نام (Acetyl Cyclopropyl Trimethyl amine) ACPT. (این ترکیب هم



فرم Trans بر تریزدهی موسکاسی فرم cis بر تریزدهی نیتروسی  
 جوده ۸۷: از آن جایی که فرم cis شبیه synplanar است. می توان گفت synplanar بر تریزدهی نیتروسی اثری ندارد  
 و چون فرم trans شبیه Anticlinial است، بر تریزدهی موسکاسی اثر آگوسی دارد.

مثل Ach در مغز: چون هیدروفوب است در غشاء کیری کند برای طراحی دارد، حلقه را وارد ساختار آن می کند  
 که در آن هم کاربرد گسترده ای دارد. ترکیب معادل آرکولین است که آگوست کوئرین است  
 شباهت ساختاری با Ach:



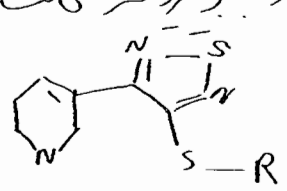
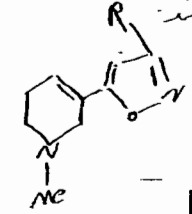
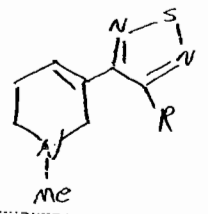
Arecholine

۱) ترکیب دارای N تریزدهی داخل حلقه است و می تواند در بین پیوندها شود و یک سین کوئرین ایجاد  
 کند. به هم از آن سین کوئرین در Ach است.

۱۲ قانون ۵ اتمی در آن رعایت شده است.

۱۳ فاصله بین Functional groups و کاتفر با همون مثل Ach است و حالت rigid دارد.

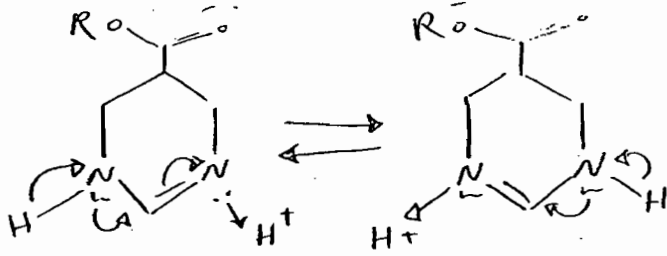
نقش پیوند دوگانه در داخل حلقه فقط عوامل سین تریزدهی عالی است. این مانده دوگانه را احاطه می کنیم  
 می نبرد از این می رود. این ترکیب لیپوفیلیته بالاتری نسبت به Ach دارد بنابراین جذب و نفوذ پذیری به مع  
 هتتر است. اما این ترکیب را مشکل دارد: ۱) کرده استری که می تواند به سرعت هیدرولیز شده و میل از انحلال اثر  
 از این پیوند گس کرده استری را با پیوند استری های مشابه جایگزین می کنند.



دائمی طول و ترازول در - طول اثر ↑

اگر R در ترکیب  $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$  باشد، ترکیبی به دست می آید که در آب زایل است و در استفاده می شود و اسم تجاری آن Xanmetol است.

آن گروه که داخل حلقه می تواند با جذب  $H^+$  یونیزه شود و شکل ملخ (هدوله در این مورد) لیوفیلیته آن کاهش یافته و قادر به نفوذ به مغز نیست. برای حل این مشکل به جای حلقه‌ی پیریدین از پیریدین استفاده کردند که قدرت بازی کمتری دارد (یونیزه نمی شود). به این ترتیب ملخ شکل هم در حد و نفوذ پذیری به مغز زیاد می شود.



برای این در مورد آگونیست‌های لوزرید برای لغزش طول اثر و لغزش نفوذ پذیری به مغز ماکول را به صورت rigid می سازیم تا کانفورماسیون سوبر Ach روی گیرنده را داشته باشد. (لیوفیلیته بالایی داشته باشد و حوی - مغزی عبور کند. اگر گروه‌های استری نداشته باشد تا هیدروفوبی شود تا طول اثرش لغزش یابد.

**\* نکات:**  
 neuro muscular blocking agent ها برای این آدرین می سازند → روی گیرنده اثر می گذارند.  
 در روی سبانه استیل کولین تا به خوب جذب شود و زود به محل اثر برسد.  
 $N^+$  در استیل کولین به سبانه آنیونی گیرنده متصل می شود.  
 $CH_3$  ← ممکن است گیرنده سبانه هیدروفوب داشته باشد و به آن متصل شود.  
**\* در مویکارتین اثر  $OH$  را می بینیم و سبانه روپانه ایجاد کنیم تا اثر آن در  $OH$  فارماکوفورستیک**  
 اگر نه Ach فقط نه کوآترنری را بگذاریم که به سبانه آنیونی متصل می شود و تغییر کامپوزیشن ایجاد می کند و عدم وجود سمت. های هیدروفوبیل. تا اثر آگونیست ایجاد نمی شود اما به جای آن وجود گروه های لیوفیل با واحدهای چهار گیرنده داخل می دهد و تا اثر آگونیست می گذارد.

**Aceclidine**  
 این برای N ترساری ← احتیاط جذب ۲ دلیله گروه استری به زردی اثر شدن: در گلوکوم استفاده می شود.  
 در Arecoline به جای گروه های استری آمده اند حلقه که هیدروسیکل که با او استر غیر کاتیک است و می تواند یونیزه می شود و در دهه انا هیدروفوبی می شود.  
 در نتیجه ترکیب حلقوی، مقابله کم و لایترساری دارد ← ایده آل برای نفوذ به مغز.

شیمی دارویی دکتر خلیج صفحہ ۷

**Xanamine** ← در سابلوز - آترام - اسکیزوفنی کاربرد دارد فاصله در گروه ها سبانه Ach است.  
**Cellmeline hydrochloride** همان فاکتسفال گروه ها را دارد ولی سبانه Ach نیست و این اثر را با کولینسین کلرد در بیماری Sjogren's syndrome کاربرد دارد.