

Atropin ve skopolamin molekülleri sentetik spazmolitiklerin elde edilışinde baz olarak ele alınmıştır. Bu moleküller üzerinde yapılan değişiklikler řu şekilde özetlenebilir:

- Bir kuaterner amonyum fonksiyonunun meydana getirilmesi
- Tropik asitin; benzilik asit, mandelik asit... gibi bir takım asitlerle yer deęiřtirmesi
- Bütün tropanik halkanın bir piperidinik halka, bir amino alkol, bir amin veya diğer halkalarla yer deęiřtirmesi.
- Ester fonksiyonunun kaybı, fakat son elde edilen molekülün yine bir yapısal analogi (benzerlik) göstermesi.

Spazmolitiklerin sınıflandırılması:

İncelemede kolaylık olması düşüncesiyle, daha öncede belirtildiği gibi spazmolitikler farmakolojik açıdan bir kaç gruba ayrılarak incelenecektir. Gerçekte, bu ayrılan gruplar tam bir sınıflandırma ile elde edilmiş olmayacaktır. Zira bir grupta incelenen bir türev diğer bir grubun aktivitesini de gösterebilecektir. Ancak buradaki sınıflandırma, en kuvvetli olan ve esas olarak alınan aktivitelerine göre yapılmıştır.

- 1- Atropin tipi antikolinergik spazmolitikler veya " Nörotrop spazmolitikler".
- 2- Antiparkinsonien spazmolitikler.
- 3- Papaverin tipi spazmolitikler veya " Muskulotrop spazmolitikler.

A- Nörotrop Antikolinergik Spazmolitikler:

Bu bileşikler bilhassa hazım kanalı ve karın organlarının spazmları üzerine çok önemli tesire sahiptirler. Ayrıca antisekretuar aktiviteleri de olduğundan hazım kanalı ülserlerinin tedavisinde istifade edilir. Atropinin yan tesirleri bu alanda sentez edilen ilk bileşiklerde yine önemli derecede bulunduğu halde son sentezlerle elde

edilen çok yeni bileşiklerde bu tesirler büsbütün azalmıştır. Hatta bazı yeni türevlerde hiç kalmamıştır denebilir.

B- Antiparkinsonien Spazmolitikler:

"Paralysie agitante" olarak ta isimlendirilebilen "Parkinson" hastalığı, talamusta ekstrapramidal yollardaki bozukluk ile ilgili nörolojik karakterli bir hastalıktır. Bu hastalığı karakterize eden sendromları (belirtileri) şöylece verebiliriz: Herşeyden evvel hasta hareketlerini kontrol edemez ve istirahat halindeki adaleler devamlı titreme ve hareket halindedir ve bu adalelerde bir de sertlik görülür. Hastanın yüz ifadeleri sabit olup maske taşıyormuş hissini verir. Böylece hastanın yüzü değişmeyen, donuk bir görünüş arzeder.

Ayrıca, fenotiyazin ve rezerpin tipi nöroleptiklerle yapılan tedavi sonunda da, bu tedaviyi gören hastalarda, maalesef yukarda bahsedilen parkinson belirtilerine benzer semptomlar görülebilir. Bunlara "Nöroleptik Parkinsonien Sendromlar" denir.

Önceleri, Solanaceae alkaloidleri bu tip parkinsonizm görülen hastaların tedavisinde de kullanılmıştır. Sentezle elde edilen maddelerle bu alanda daha büyük başarı sağlanmış ve tabii alkaloidlere nazaran daha iyi neticelere ulaşılmıştır. Bu bölümde de aynen antikolinerjik spazmolitiklerde olduğu gibi atropin iskeletinden hareketle senteze başlanmış ve kimyasal yapı yönünden çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Her ne kadar bu sentezle elde edilen bileşiklerin antiparkinsonien aktivite göstermeleri esas amaç teşkil etmiş ise de elde edilen birçok türevde istenen bu etkinin yanı sıra önemli derecede antikolinerjik spazmolitik etki de müşahade edilmiştir. Bu da daha önce de belirtildiği gibi gerçek bir sınıflandırma yapmanın güçlüğüne göstermektedir. Ancak en çok görülen tesir antiparkinsonien olduğu için yukarda bahsedilen türevlerden ayrı bir grupta inceleneceklerdir.

C- Muskulotrop veya Papaverinik Spazmolitikler:

Papaverin bir afyon alkaloidi olup doğrudan doğruya çizgisiz kaslar üzerine etki ederek muskulotrop spazmolitik tipte bir aktivite göstermektedir.

Papaverin yapısından türeyen bileşiklerde bu aktivite mevcut olmakla beraber fazla bir kullanılışa sahip değildirler. Oysa antikolinerjik spazmolitik türevlere benzer yapı gösteren bazı bileşiklerin oldukça kuvvetli muskulotrop aktivite taşıdıkları görülmüştür. Ancak belirtmek gerekir ki bu bölümde elde edilen türevlerden bir çoğunda muskulotrop aktivitenin yanı sıra bir miktar da antikolinerjik tesir görülebilmektedir. Buna rağmen bu türevleri en fazla gösterdikleri etki muskulotrop spazmolitik aktivite olduğu için bu grupta incelemek mümkündür.

Kimyasal yapı yönünden, bu türevler daha önceki gruplardan atropin ile yapı benzerliği açısından oldukça farklı bir durum göstermektedir. Bazı hallerde ise hiç bir ilgi bulunmadığı görülmektedir.

Tıpta kullanılan sentetik türevleri, genel ortak kimyasal yapılarına göre alt gruplarda toplayarak incelemek kolaylık sağlayacaktır. Hatta bazan bu alt gruplarda kendi aralarında yine bir kez daha alt bölünme ile kimyasal yapı yönünden ortak elemanlara göre (örneğin: esterleşmeyi sağlayan asit...) daha alt gruplara ayrılacaklardır. Sonuncu alt gruplar ise istenen farmakolojik etkiyi gösterdikleri halde kimyasal yapı yönünden grubundaki diğer maddelerle hiç bir benzerlik göstermeyen türevleri ihtiva edebilecektir. Bu tip maddelerden, bu bölümde farmakolojik aktiviteleri açısından kısaca bahsedilecek, ancak kimyasal yapı ve özellikleri ilgili bölümlerde görülecektir.

H_2O ile kristalize olur ve havada çiçeklenme özelliğine sahiptir. - Suda ve alkolde çözünür. $CHCl_3$, eter ve benzende çözünmez. - Polarize ışığa karşı inaktiftir.

- NH_4OH ilâvesi ile baz atropin serbest hale geçer ki bunun En. yaklaşık olarak $115^\circ C$ dir.

Saflık kontrolü:

Genel olarak: - Desikasyonla su kaybına bakılır % 4 ten küçük olmalıdır. - Sülfürik kül miktar tayini yapılır
- Asiditesi kontrol edilir (iyi bir nötralizasyon yapıp yapılmadığınının kontrolü için).

Özel olarak : - Yabancı alkaloidler araştırılır. H_2SO_4 ilâve edildiğinde hiçbir renklenme görülmemelidir. HNO_3 ilâve edildiğinde ise sadece hafif bir sarı renklenme görülebilir.

- Degradasyon ürünlerinin varlığı kontrol edilir (atropin, belladonin). Bu amaçla NH_4OH (dilüe) ilâve edildiğinde solüsyon berrak olmalıdır.

Miktar tayini:

- 1- Gravimetrik olarak; silikotungstik asit ile
- 2- Titrimetrik olarak: a- Anhidrotitrimetri ile
b- Alkalimetri "

3- Kolorimetrik olarak: Witali Reaksiyonu uygulanarak yapılabilir.

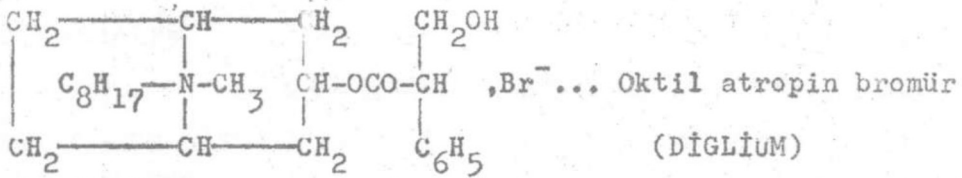
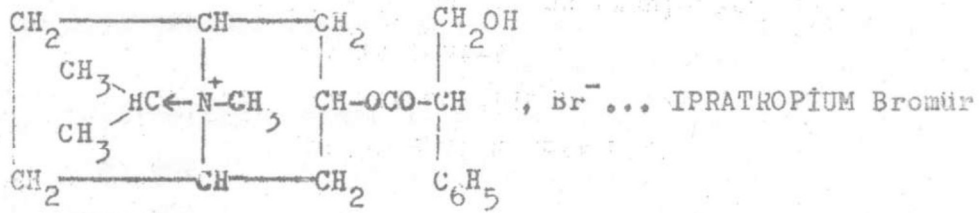
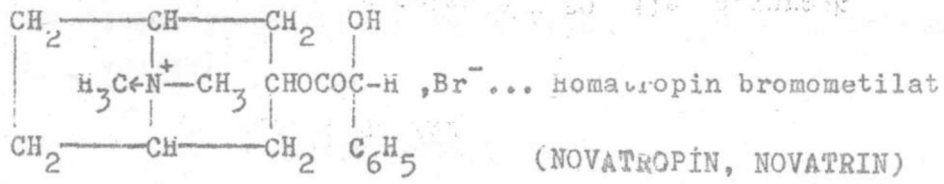
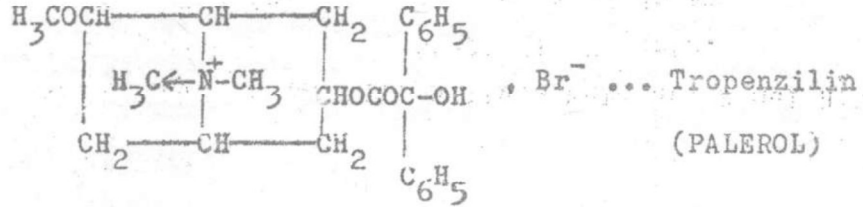
HİYOSİYAMİN SULFAT

Elde edilişi:

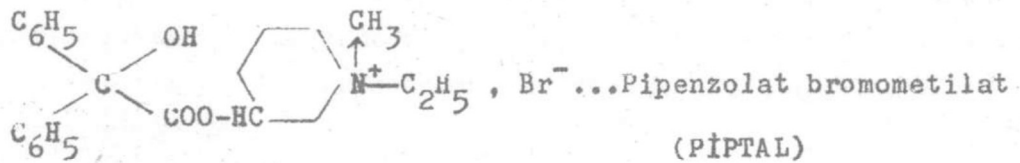
Atropinde olduğu gibi alkollü ortamda H_2SO_4 ile doyurmak suretiyle yapılır.

Özellikleri:

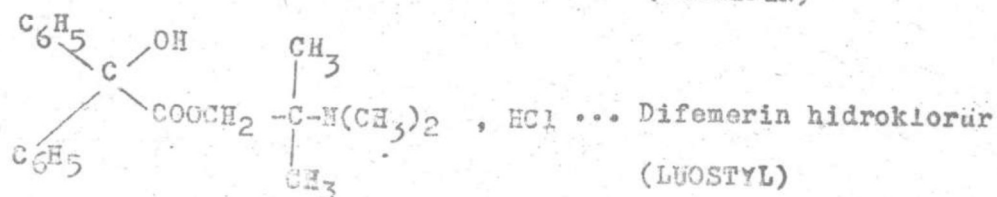
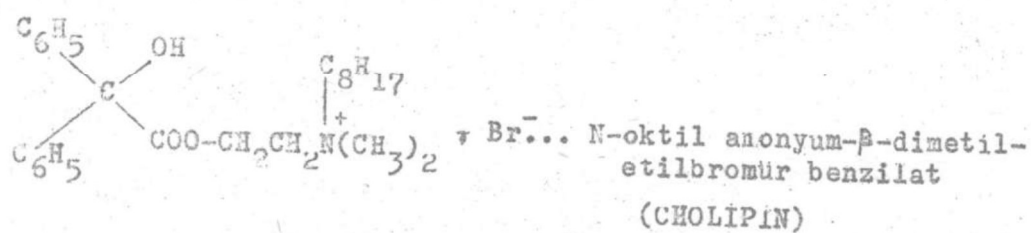
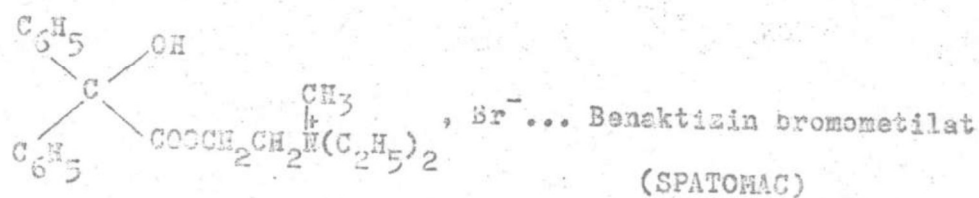
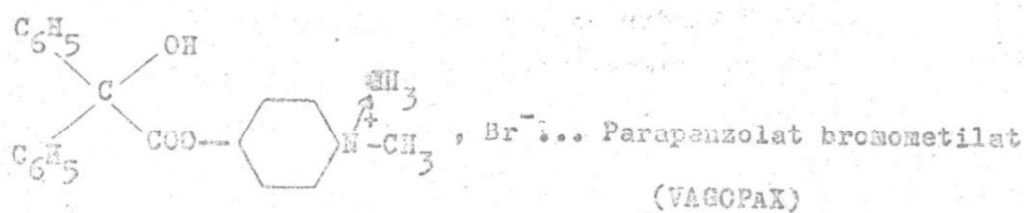
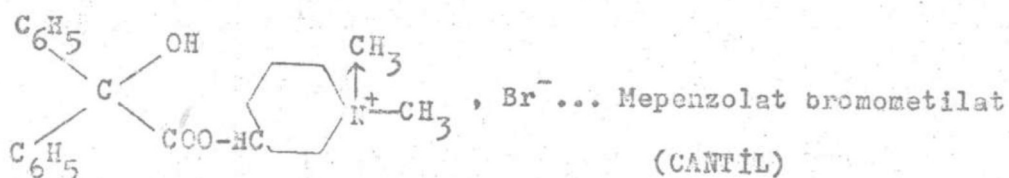
- Acı lezzetli beyaz iğnecikler halinde bulunur. 2 mol H_2O ile kristallenir. Havada çiçeklenme özelliği gösterir.
- Alkol ve suda çözünür, $CHCl_3$ ve eterde çözünmez.
- Polarize ışığa karşı levojidir.

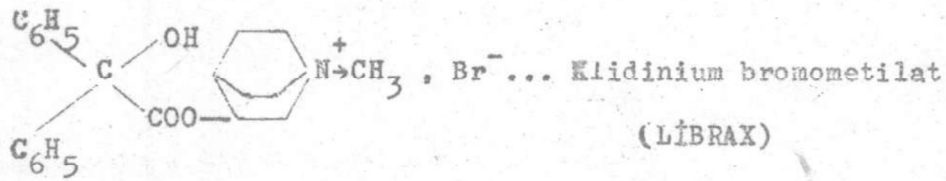


2- benzilik asit türevleri:

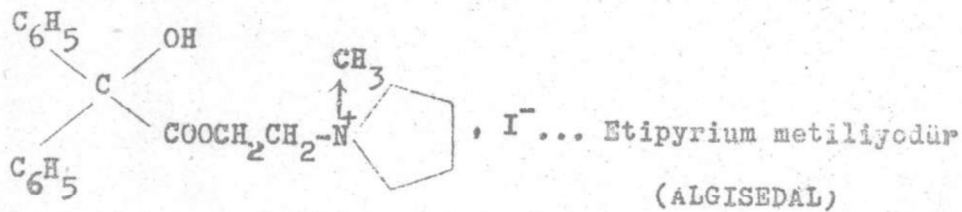
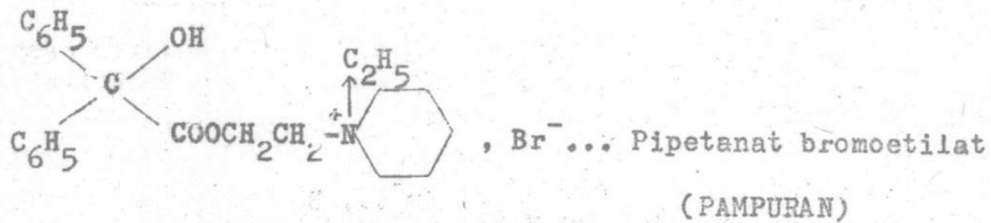
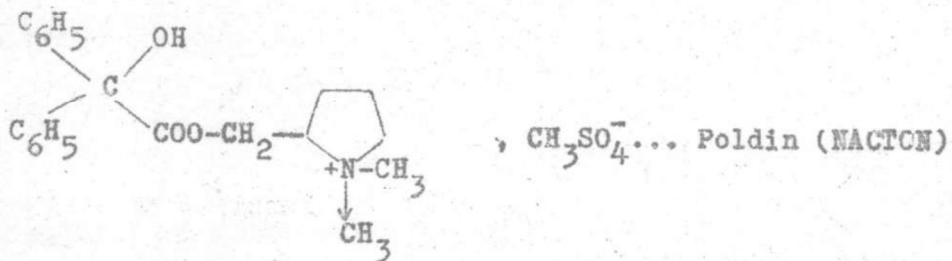


Atropin, tropanol çekirdeğinde bir piperidin halkası ihtiva ediyordu . Burada da bir piperidin halkası mevcut, ancak tropanol'deki gibi değildir. Ayrıca asit fonksiyonu da değişik durumdadır.

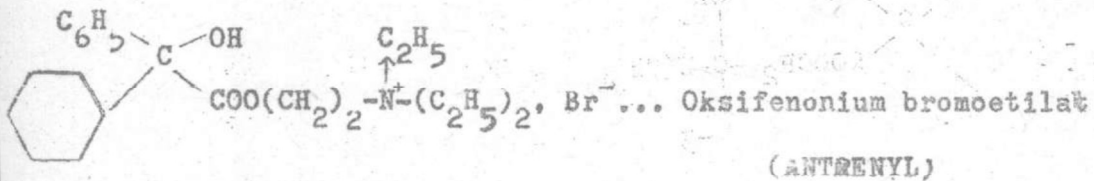


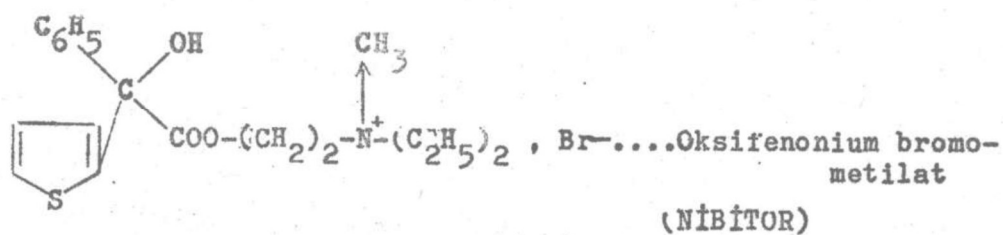
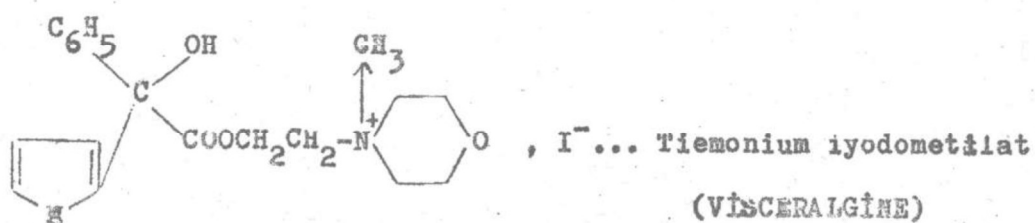
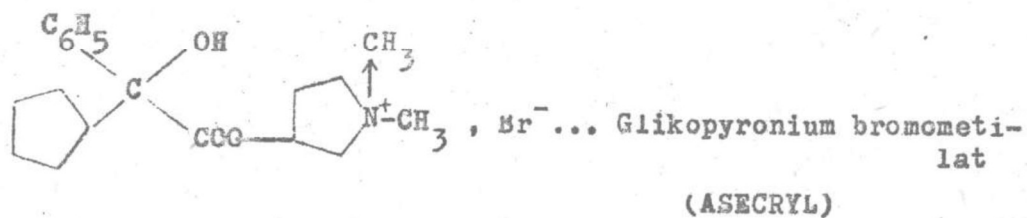


Bu türev benzilik asitin değişik bir piperidinik çekirdek-ile birleşmesi sonucu meydana gelmiştir. Bu çekirdeğin içinde 2 tane-CH₂ köprüsü vardır ve böylece 2 halkadan meydana geldiği düşünülebilen bu halkaya "Kinüklidin" halkası denir.

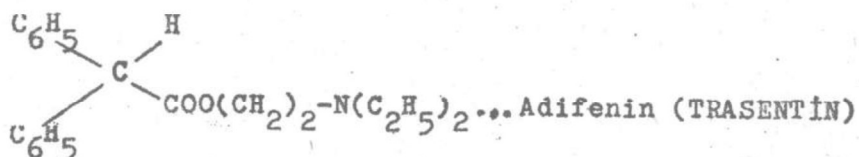
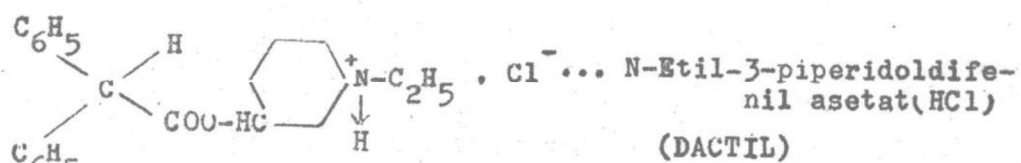


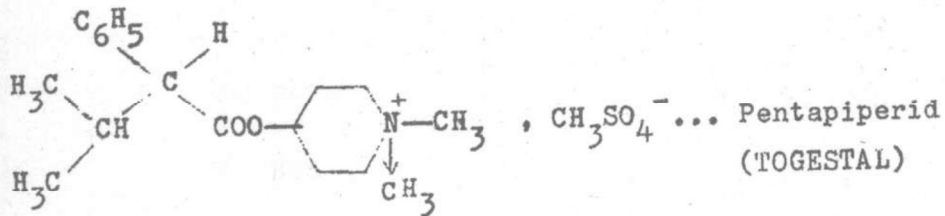
3- Skloheksil fenil glikolik asit ve sübstitüe fenil glikolik asit türevleri:



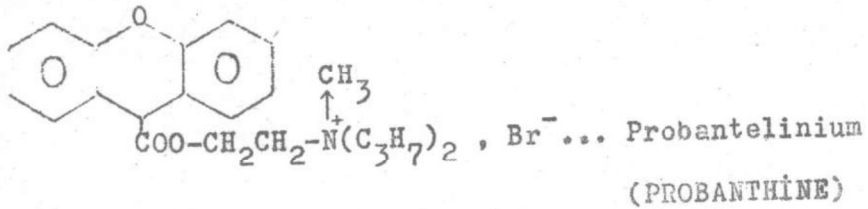


4- Substitü Fenil asetik asit Türevleri:





5- Diğer türevler:



B- Amidler, Aminoalkoller, Fenotiyazinler, Aminler:

