Patrick

An Introduction to Medicinal Chemistry 3/e

Chapter 22

CHOLINERGICS, ANTICHOLINERGICS & ANTICHOLINESTERASES

Part 1: Cholinergics & anticholinesterases

زميلتكم ريماس الشوابكه

©1

Contents

Part 1: Cholinergics & anticholinesterases

1. Nerve Transmission (3 slides)
2. Neurotransmitter
3. Transmission process (10 slides)
4. Cholinergic receptors (2 slides)
    - 4.1. Nicotinic receptor (2 slides)
    - 4.2. Muscarinic receptor - G Protein coupled receptor (2 slides)
5. Cholinergic agonists
    - 5.1. Acetylcholine as an agonist
    - 5.2. Nicotine and muscarine as cholinergic agonists
    - 5.3. Requirements for cholinergic agonists
6. SAR for acetlcholine (6 slides)
7. Binding site (muscarinic) (3 slides)
8. Active conformation of acetylcholine (2 slides)
9. Instability of acetylcholine
10. Design of cholinergic agonists (7 slides)
11. Uses of cholinergic agonists (2 slides)

[46 slides]

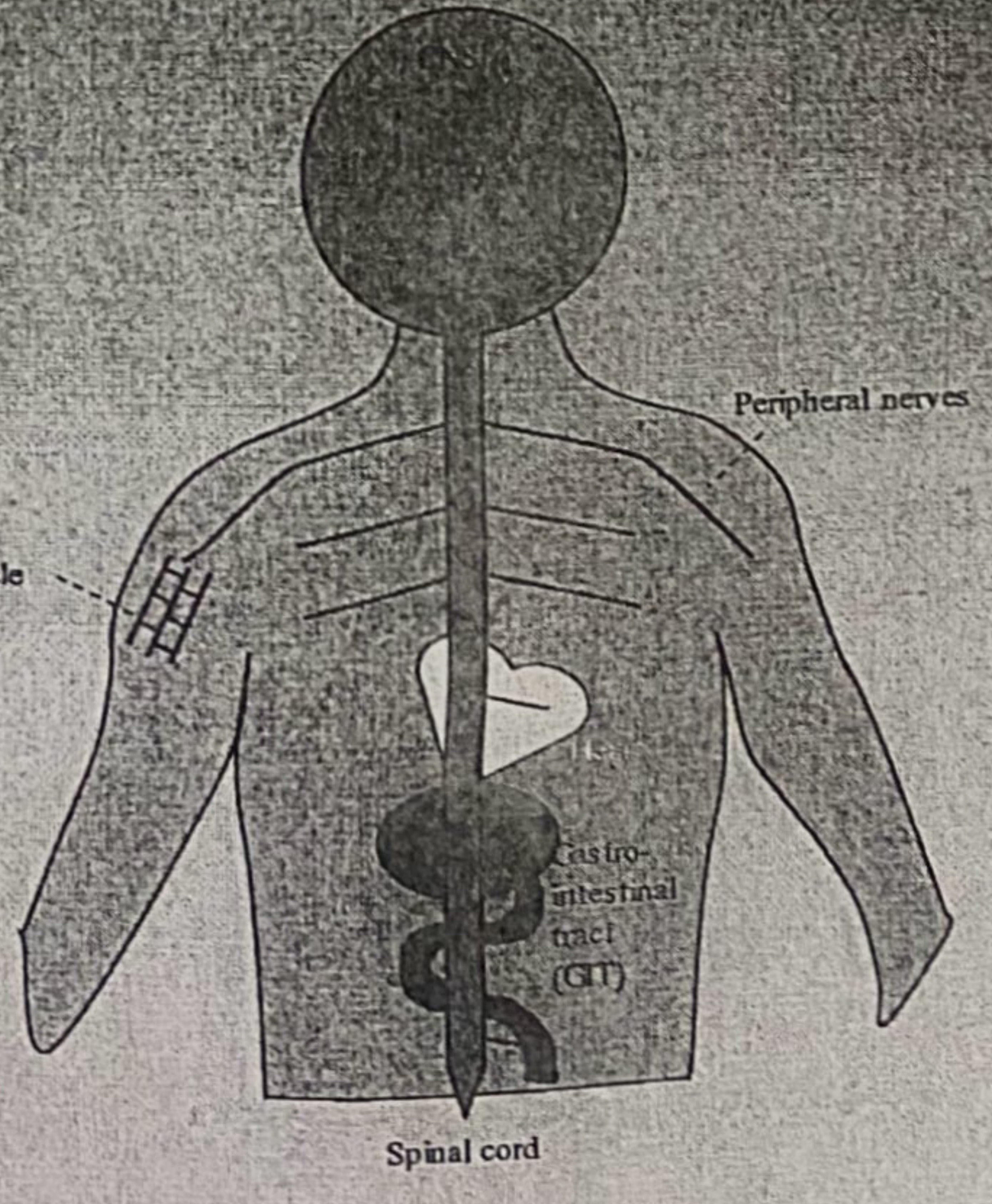
©1

Scanned with CamScanner

CHOLINERGIC NERVOUS SYSTEM

1. Nerve Transmission

Peripheral nervous system

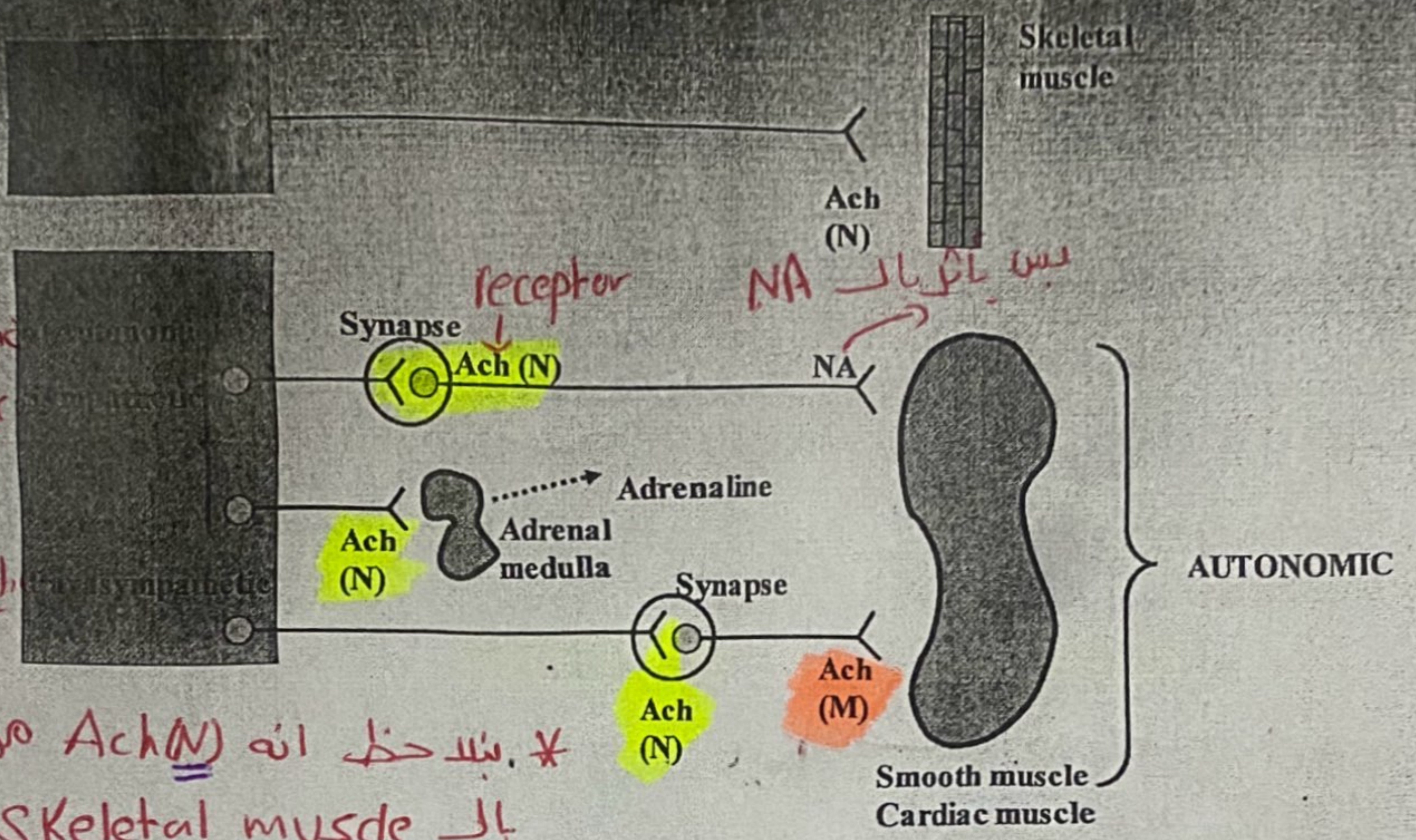


NA:- noradrenaline

central

1. Nerve Transmission

Peripheral nervous system



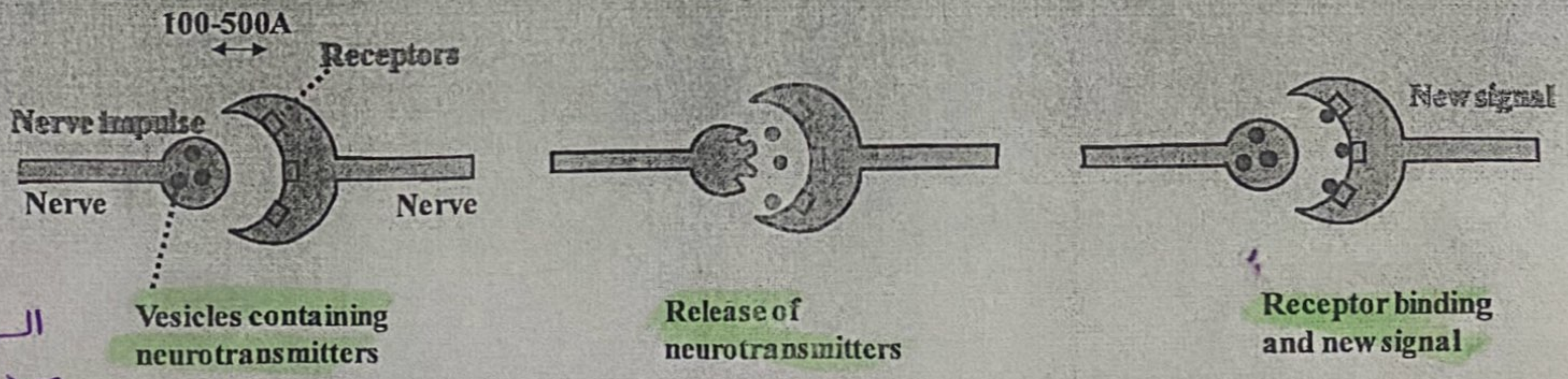
* بنلاحظ انه Ach(N) موجودين بال Skeletal muscle و Synapse

* بس ال Ach(M) موجودين بال Smooth muscle و Cardiac muscle (GI) ال urinary tract.

©1

1. Nerve Transmission

Synapses



Vesicles containing neurotransmitters

Release of neurotransmitters

Receptor binding and new signal

ال Ach موجود داخل Vesicles.

©1

Scanned with CamScanner

* **Cholinergic system** :- أحد مكونات الجهاز العصبي في جسم الإنسان
* **Cholinergic drug** :- هي الأدوية التي ينتج تأثيرها الـ acetylcholine.

Cholinergic Nervous System

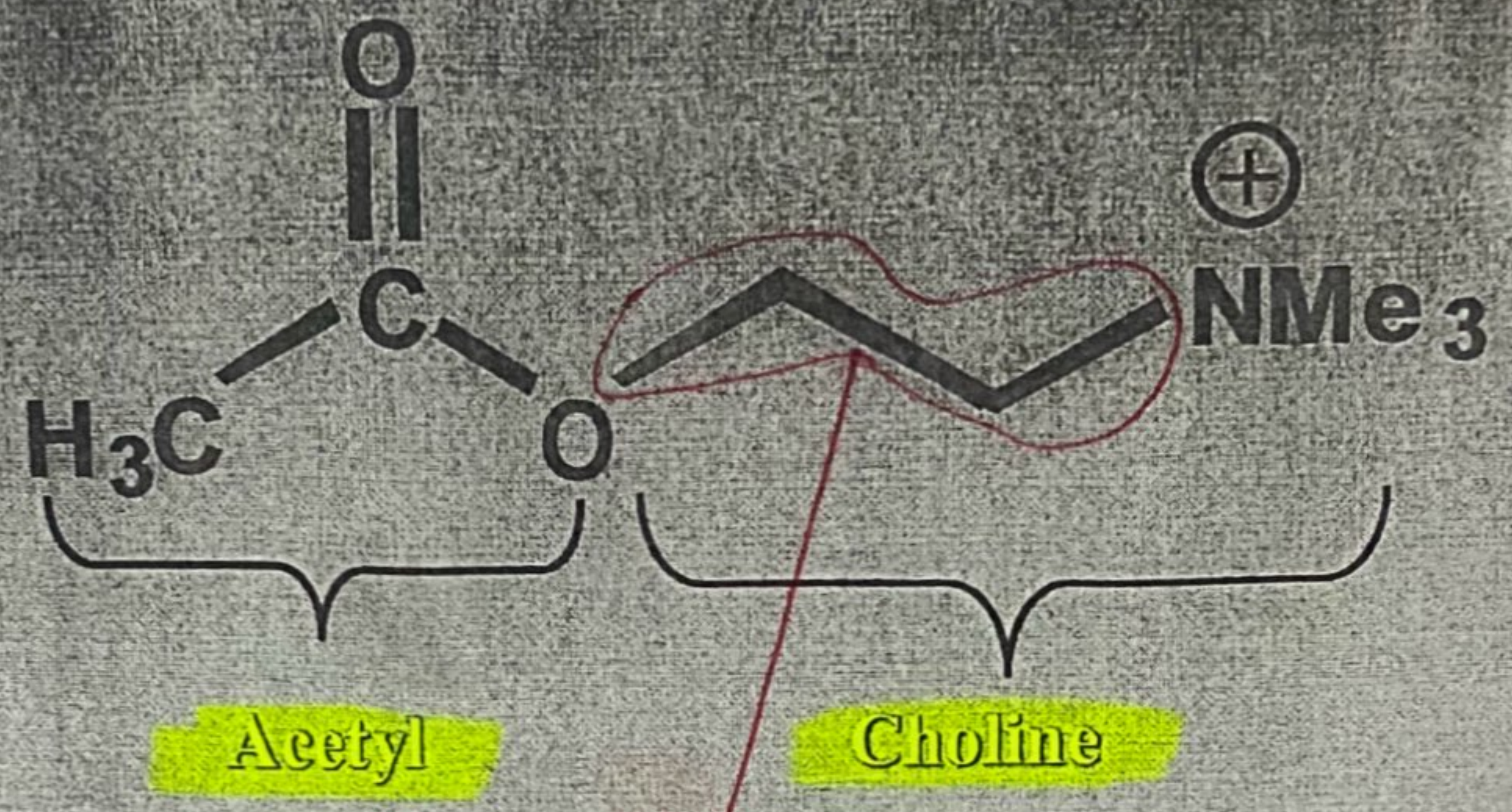
- **Peripheral Nervous System**
  الأعصاب الطرفية تخرج من الجهاز العصبي المركزي
  الى Skeletal muscle
  أو heart muscle
  أو smooth muscle
  الموجودين بالـ GIT
  وبقية اعضاء جسم الانسان
  - **Somatic**
    ارادية — تخرج إلى receptor Ach/N1
    Skeletal muscle.
  - **Autonomic.**
    لا ارادية
    - **Sympathetic**
    - **Parasympathetic.**
- **central Nervous System**

هو ناقل عصبي بالجهاز الطرفي موجود له انواع مختلفة من Receptors لانه له تأثيرات مختلفة

Neurotransmitter

Acetylcholine (Ach)

موجود بالـ synapses قريب العضلات بالعصب الطرفي

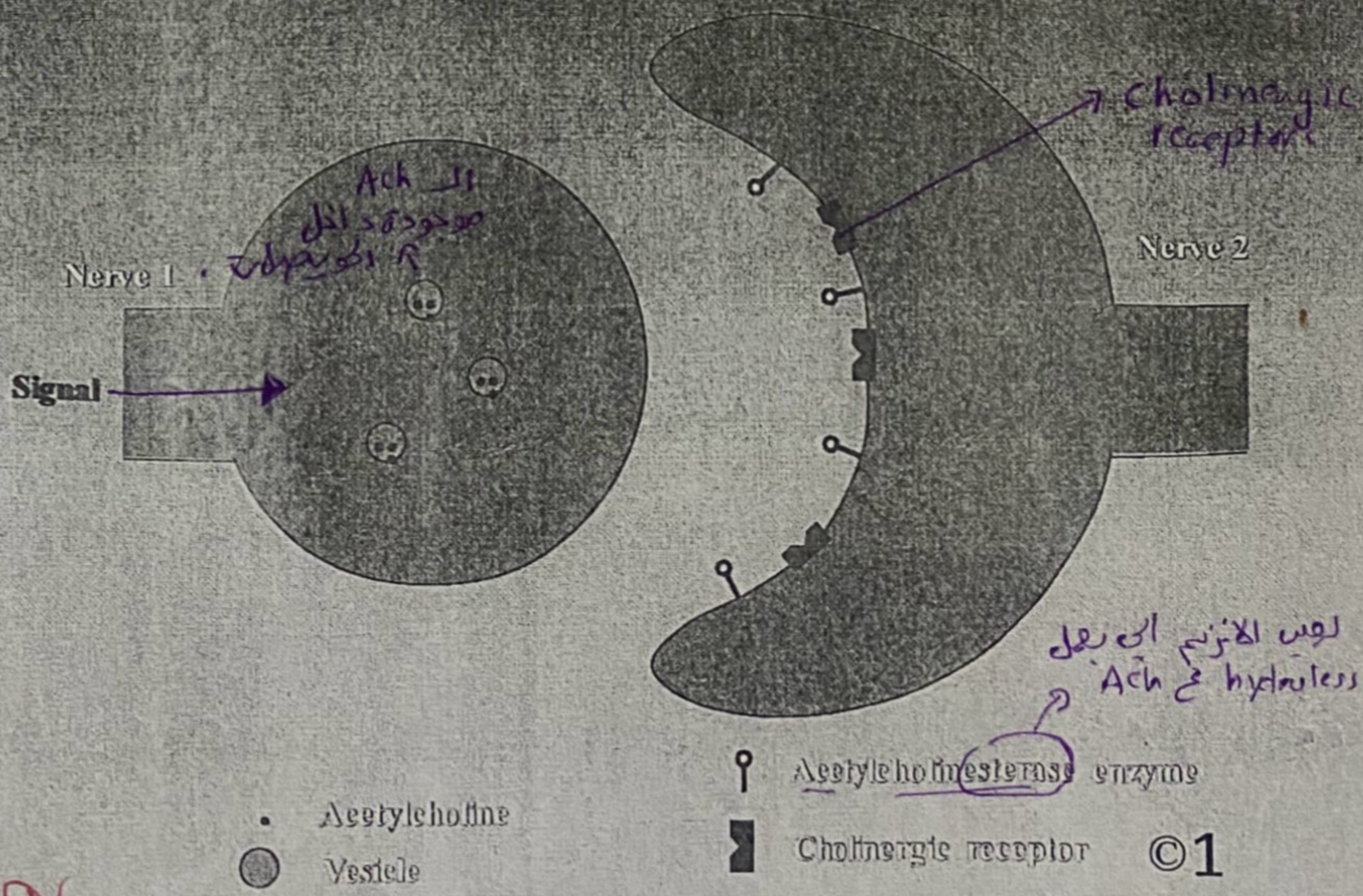


الـ Single bond حركتها سهلة جدا فهو بياخذ صور مختلفة (N) (M)

©1

3. Transmission process

Signal in nerve 1



©1

Acetylcholine (Ach) :-

* هو عبارة عن ناقل عصبي بالجهاز الطرفي موجود اله انواع مختلفة من Receptors لإنه اله تأثيرات مختلفة.

* وهو عبارة عن استر ... بنعرف انه الاستر يتحلل بسرعة.

* موجود بال Synapses + العضلات (الطرفية) العصب

* ما بصير تكون بالدم فيتكسر بال esthereses، موجود بالاشارات العصبية.

* ال Single bond حركتها سهلة جداً فهو بأخذ صور مختلفة (M) و(N)

* ال Neurotransmitter الموجود بجسم الانسان هو acetylcholine لكن العلماء بس جابوا ال Skeletal muscles وجابوا ال receptors الي عليها للحظوا خارج جسم الانسان اذا بحط (N) ع Skeletal muscels الي عليها (N) ← رح تنقبض.
فحكوا انو (Skeletal muscels) ← فيها (N) receptors

وكذلك لما جابوا عضلات القلب ودرسوا ال receptors الي عليها وبس حطوا (N) ما تأثرت لكن بس حطوا (M) ← تأثرت.

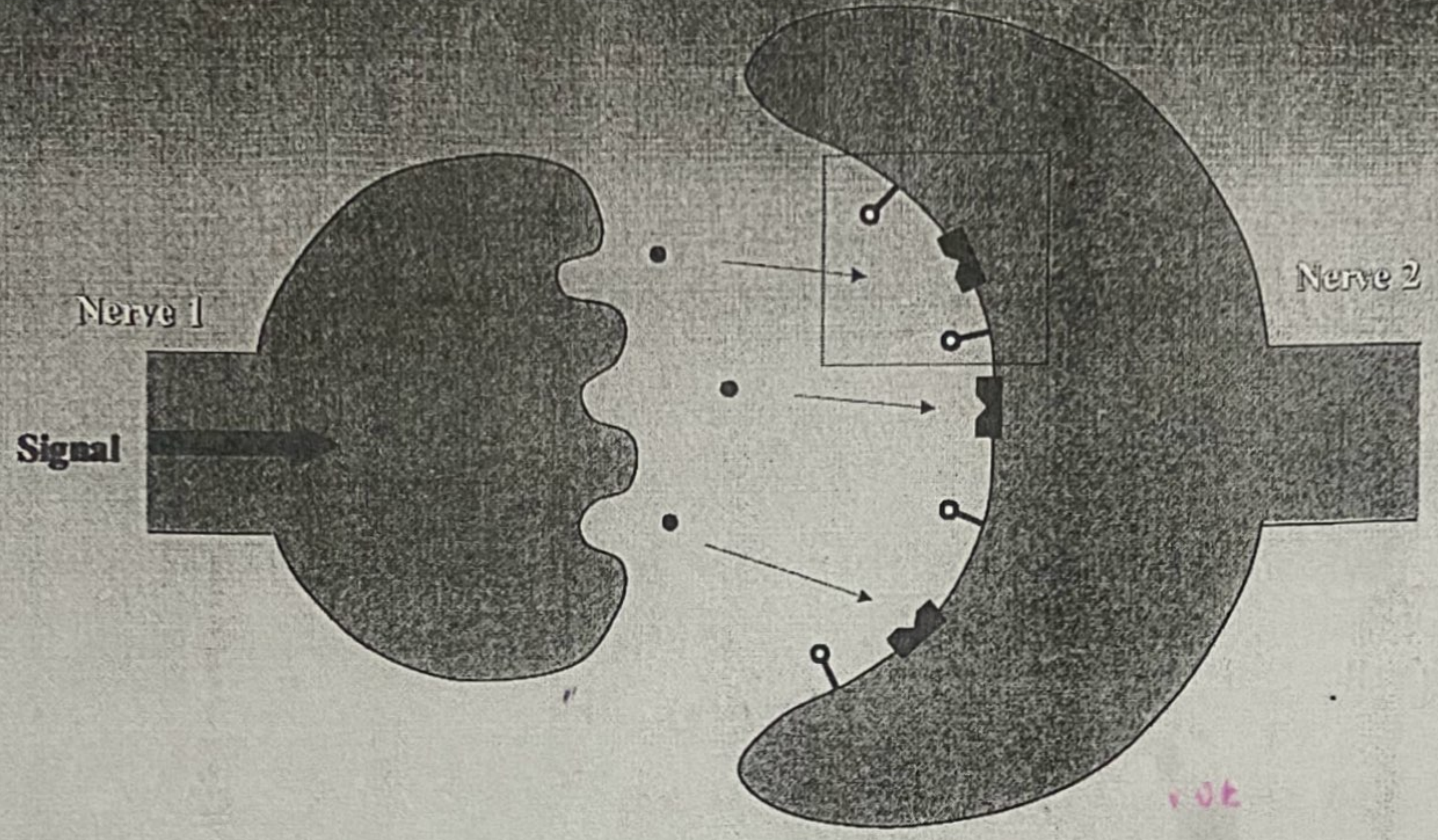
سمينا ال (N) و(M) نسبة الي دراستنا خارج جسم الانسان.
وضل هاد الاسم محتفظ فيه ال receptors داخل جسم الانسان
لتمييز ال receptors الي بال Skeletal Muscles ← لل Ach
عن ال receptors الي بال heart و intestine ← لل Ach

* يعني (Ach) ← هو مركب متحور بقدر ياخد شكل (N) ويرتبط ← (N) receptor
ولقدر ياخذ شكل (M) ويرتبط ← (M) receptor

* لكن الجسم مابفرز ابدا (N) (M)، هو فقط (Ach).

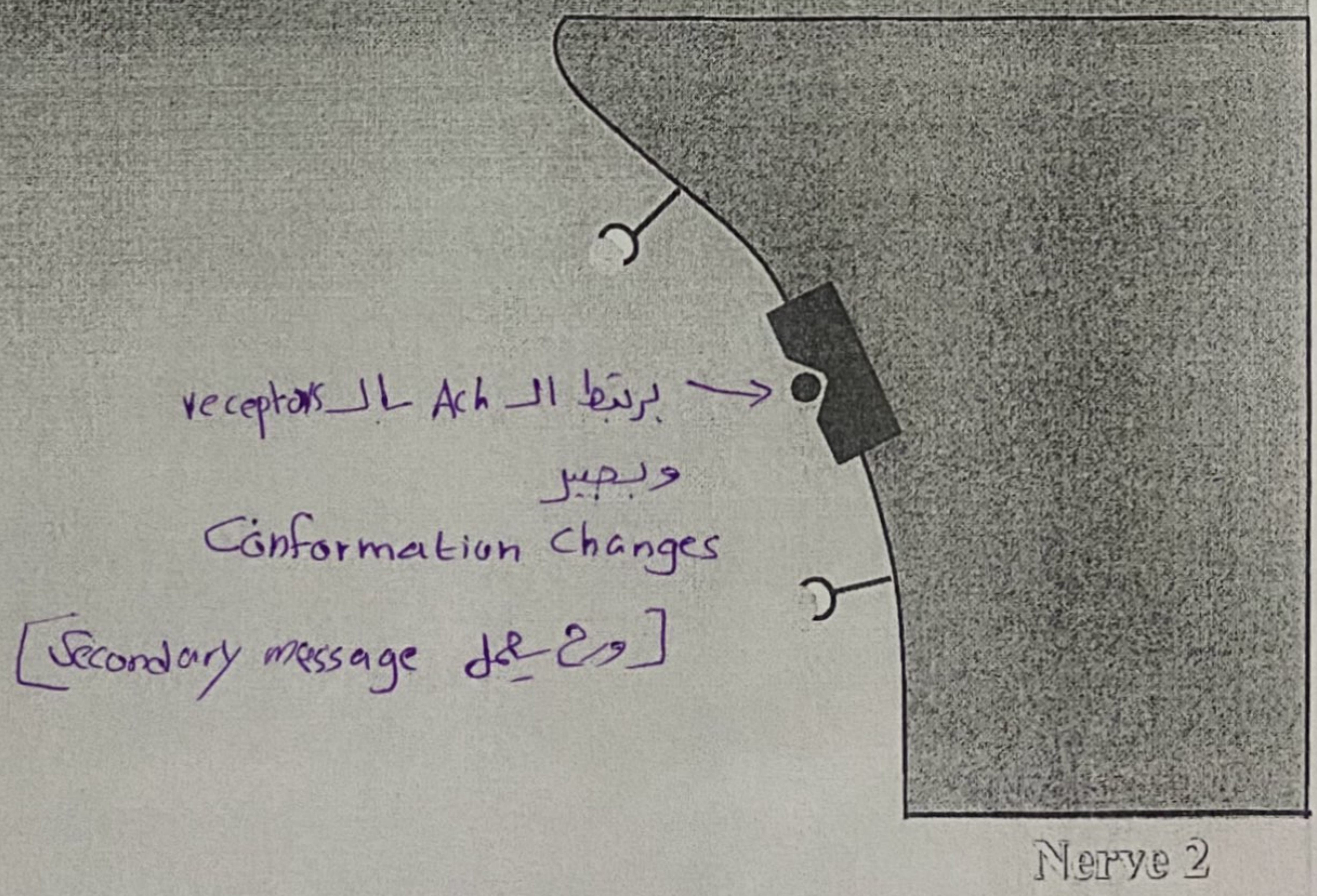
Transmission process

Vesicles fuse with membrane and release Ach



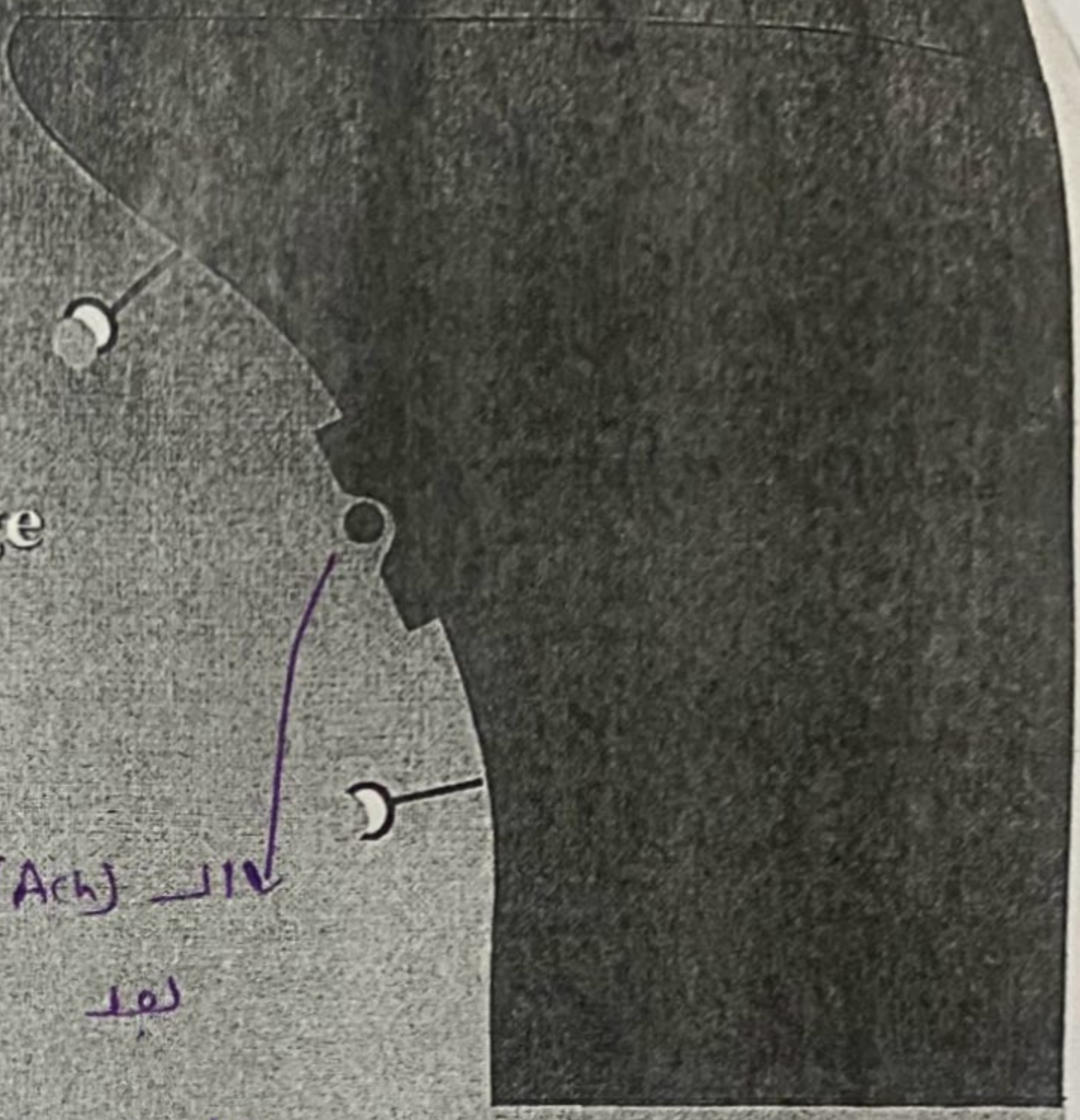
©1

3. Transmission process



©1

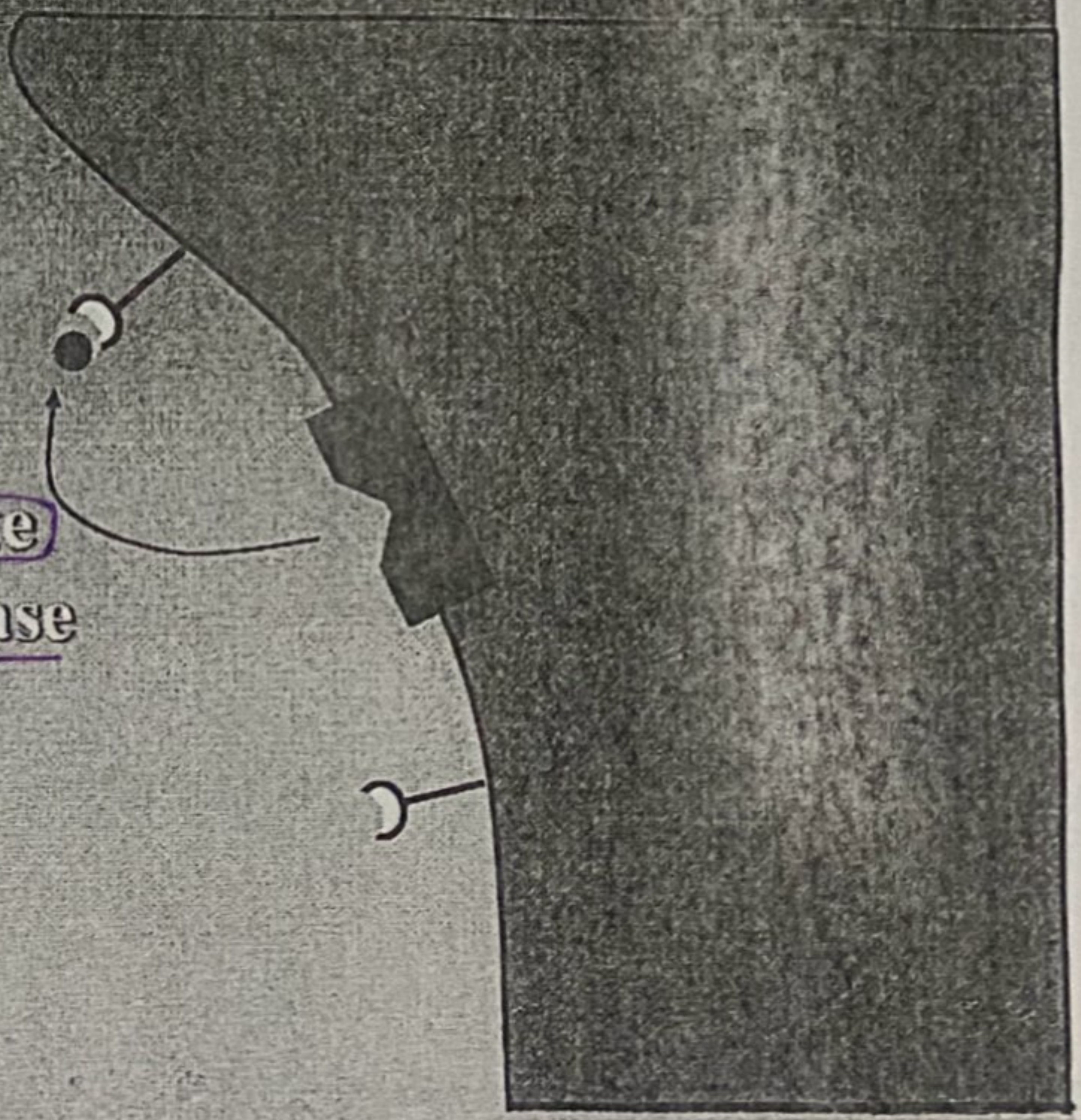
Transmission process



- Receptor binds Ach
- Induced fit triggers 2° message
- Triggers firing of nerve 2
- Ach undergoes no reaction

الـ (Ach) ما بصير يضل رابط بالـ receptors
بعد secondary message
* بترجع الـ Ach ؟ لا ، بتكسر

3. Transmission process

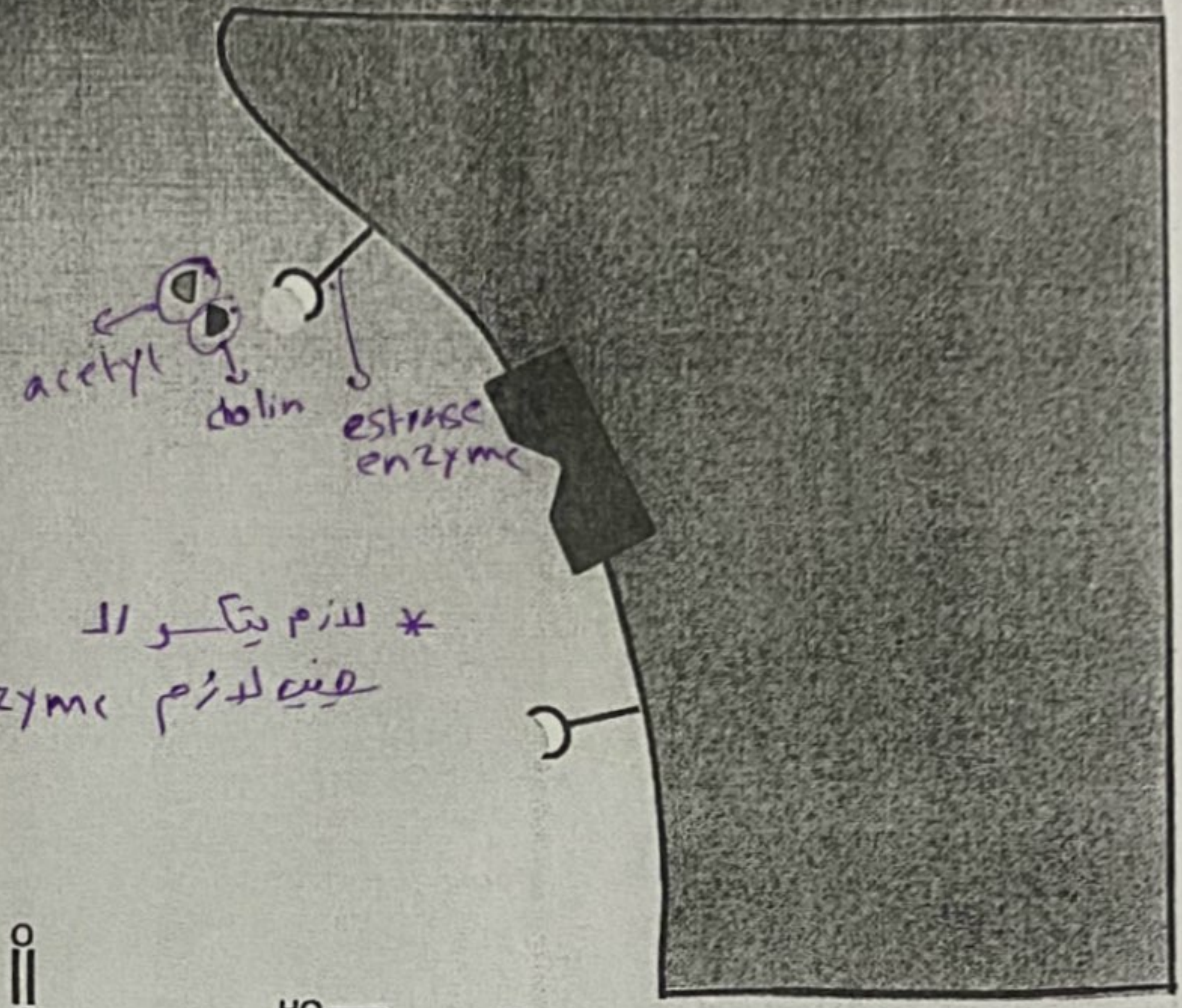


- Ach departs receptor (غادر)
- Receptor reverts to resting state
- Ach binds to acetylcholinesterase

estrase → estar الانزيم الذي يحطم الـ

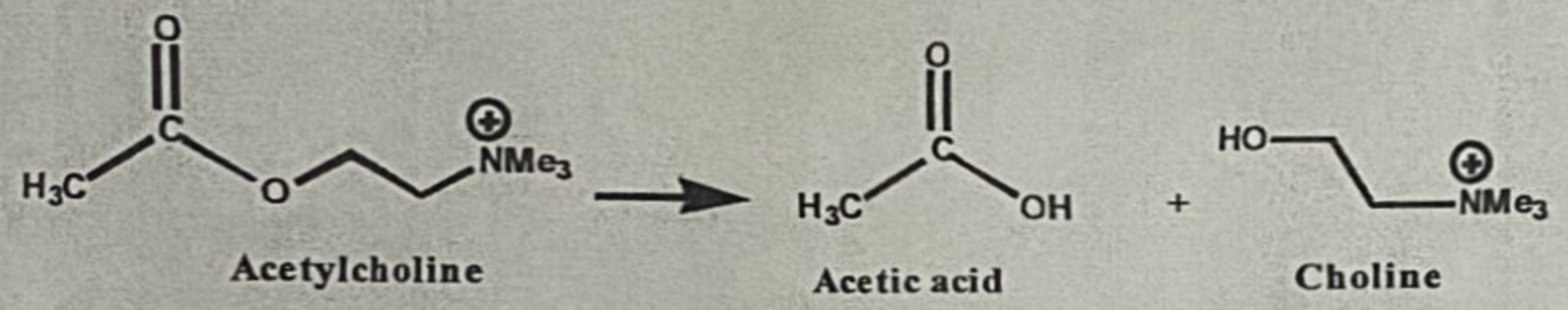
2. Transmission process

Ach hydrolysed by acetylcholinesterase



* لازم يتكسر الـ acetyl من جهة والـ cholin من جهة

عشان لازم esterase enzyme عمل ← hydrolysis ← acetyl



©1

3. Transmission process

Choline binds to carrier protein يتكسر Ach choline

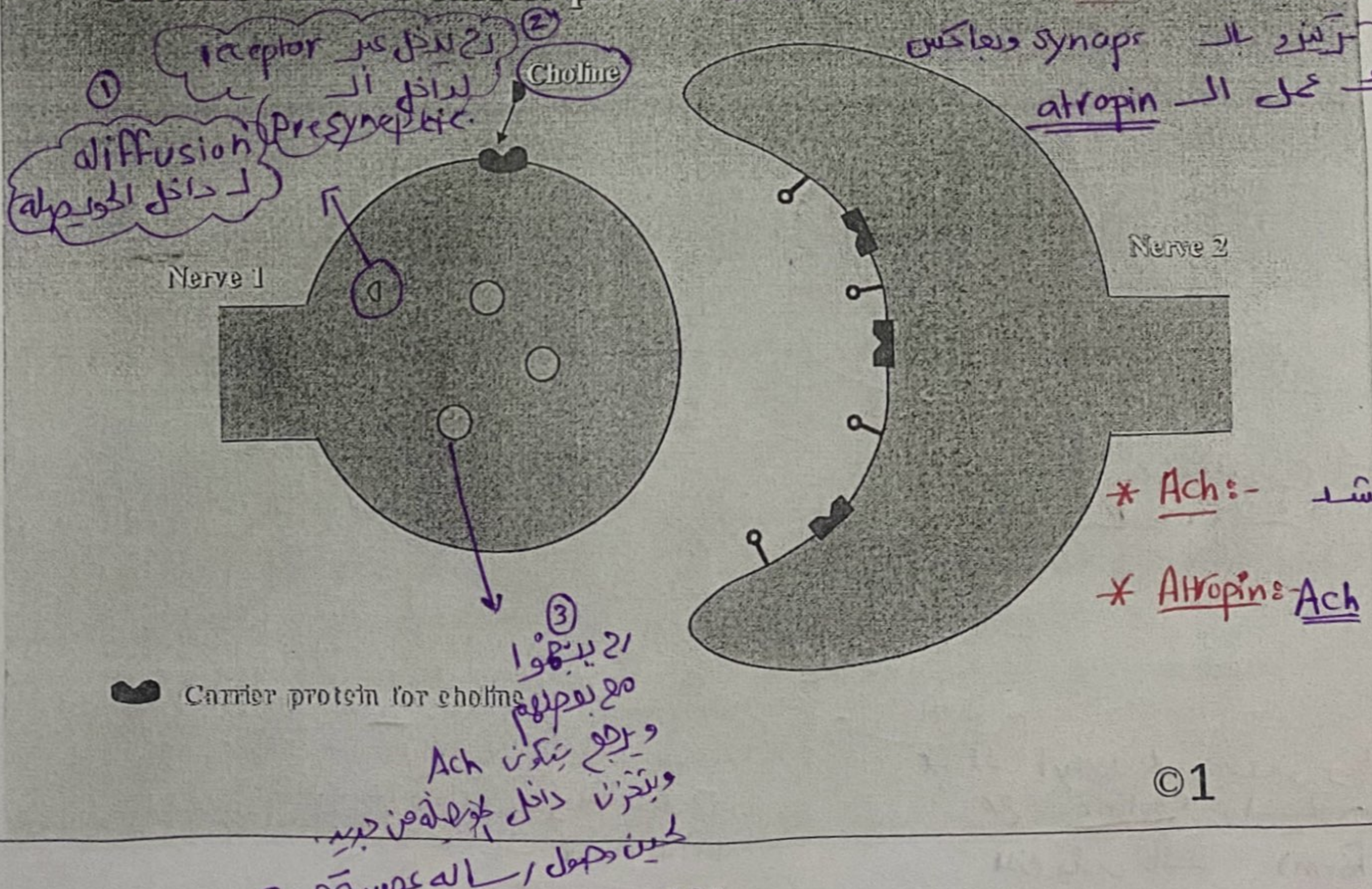
Anticholinergic drugs:- عاكس الـ Ach

* اذا صار تسمم (atropin) بنعطي Ach estrase inhibitors, لانه بسبب اشكال

acetylcholine estrase ← بيبطل

نزيد تركيز الـ synaps ويعاكس

هيك عمل الـ atropin

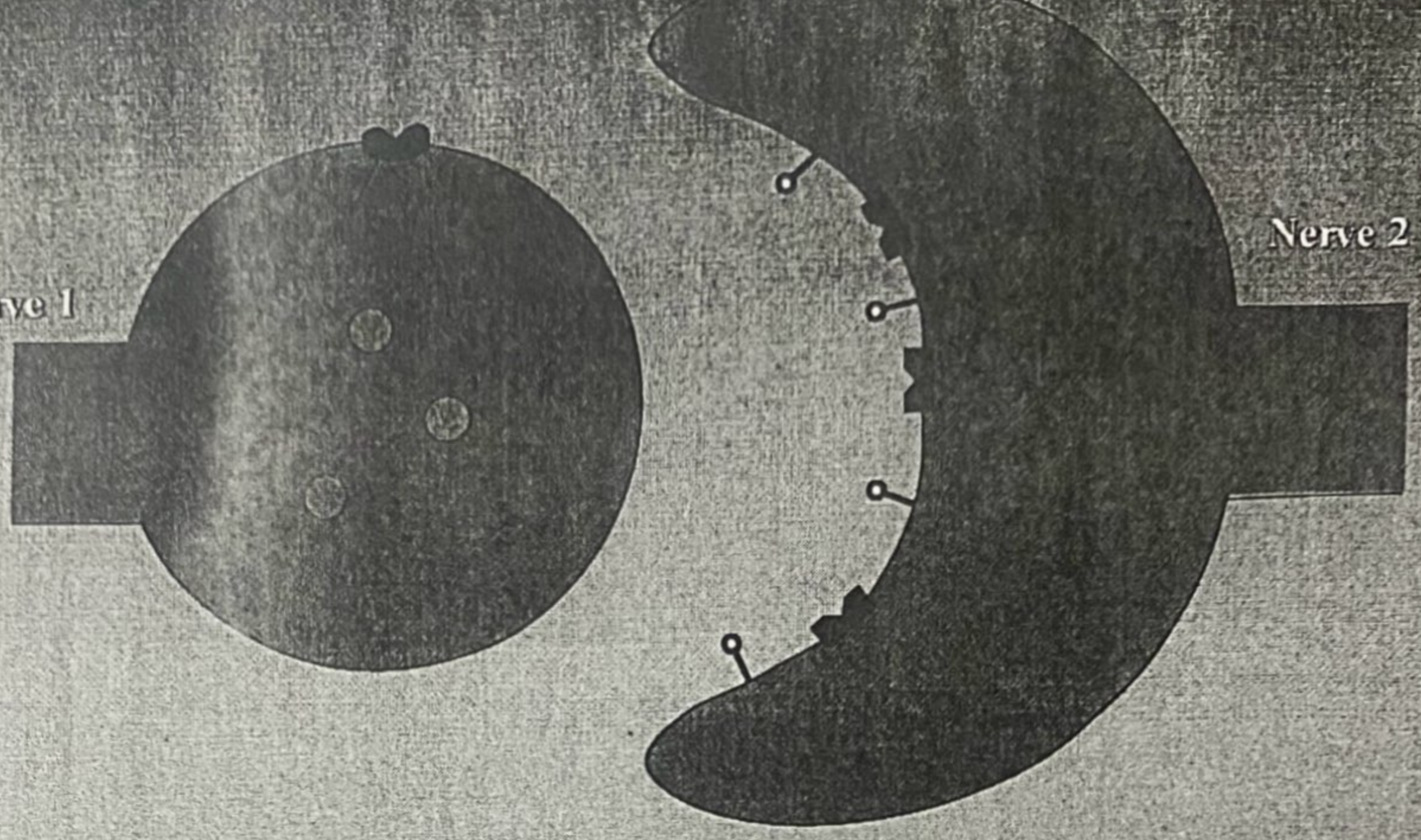


* Ach:- عامل عشان تشد العضلة

* Atropin: Ach منع ارتباط

©1

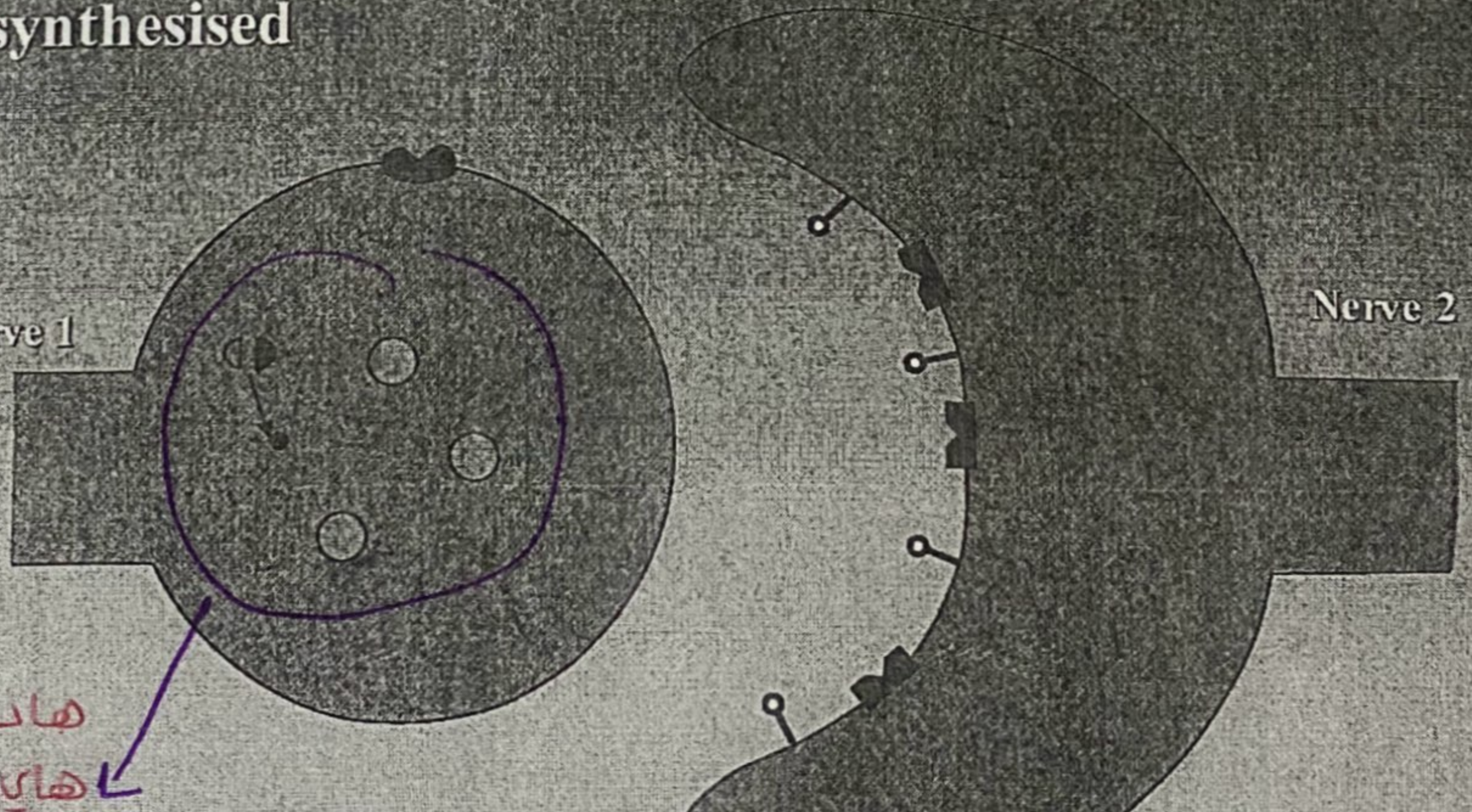
Choline transported into nerve



©1

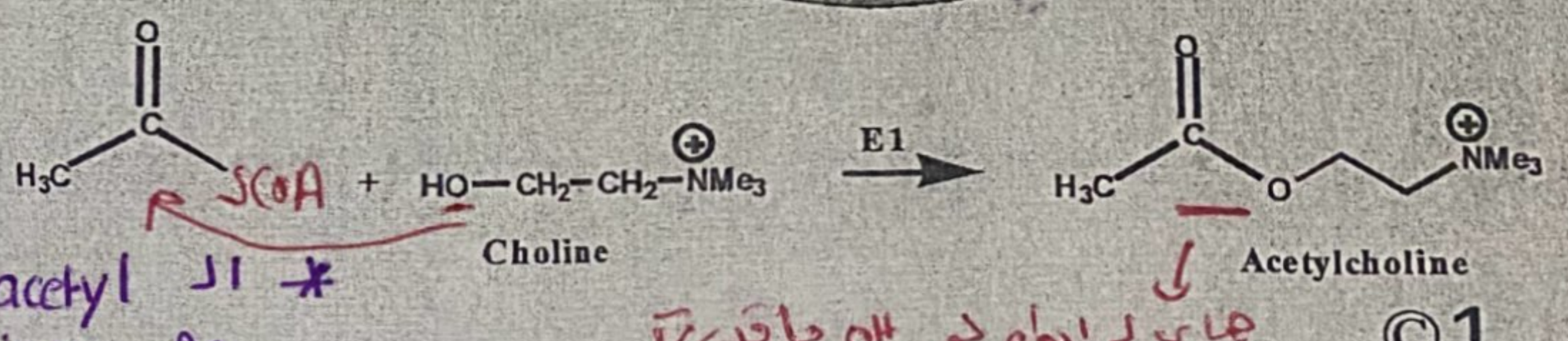
3. Transmission process

Ach resynthesised



هاد الانزيم الي بعمل هاي الخطوة (نحطهم جنب بعض)

E 1 = Choline acetyltransferase



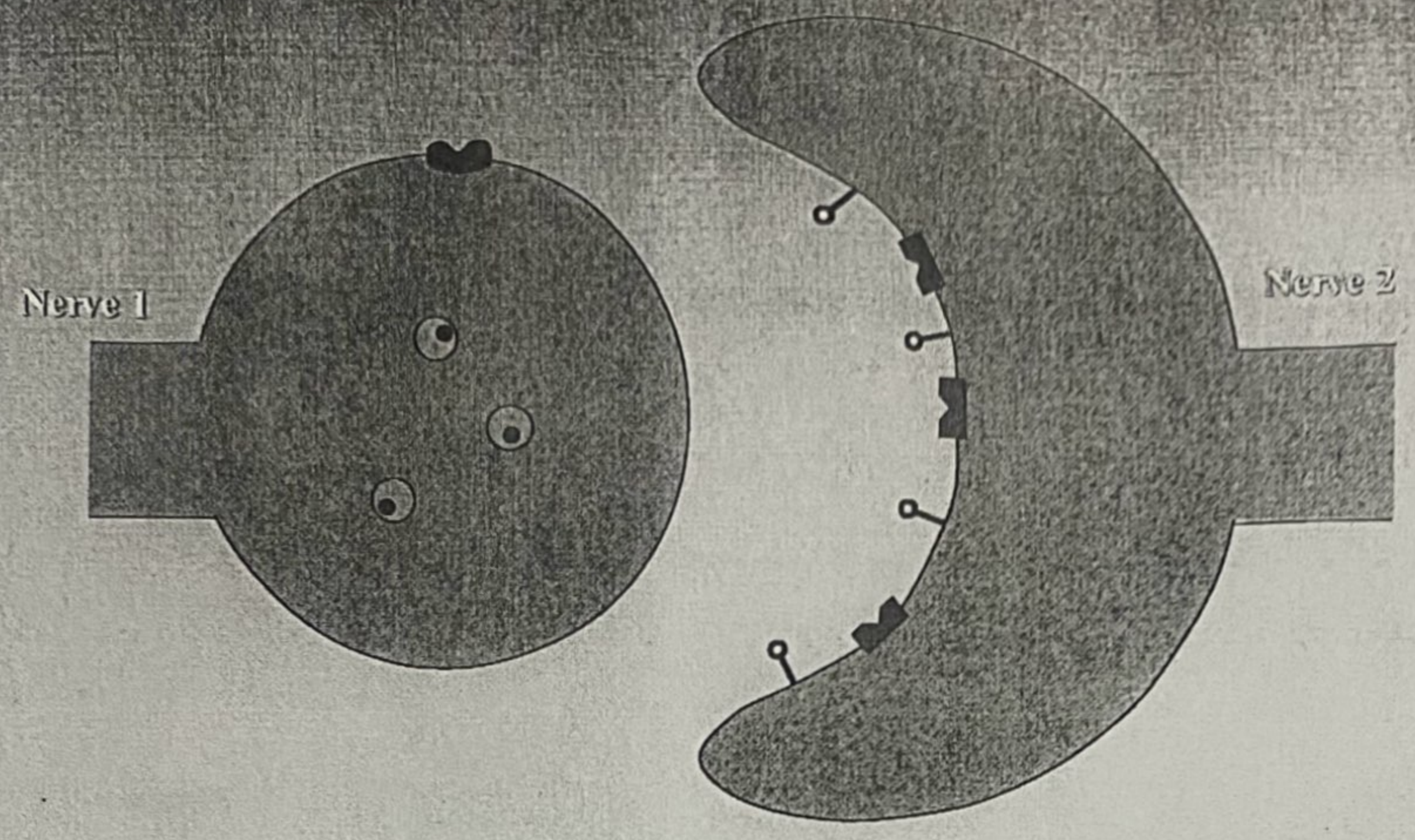
©1

* ال acetyl حتى يقدر يرتبط برابطة covalent مع choline جوا transferase enzyme لازم يكون بال (active form) الي هو [acetyl CoA.]

هاي الرابطة لو OH ما قدرت تفك بال acetic acid لن تقدر لانه ما يتحمل نفس روابط.

3. Transmission process

Ach repackaged in vesicles

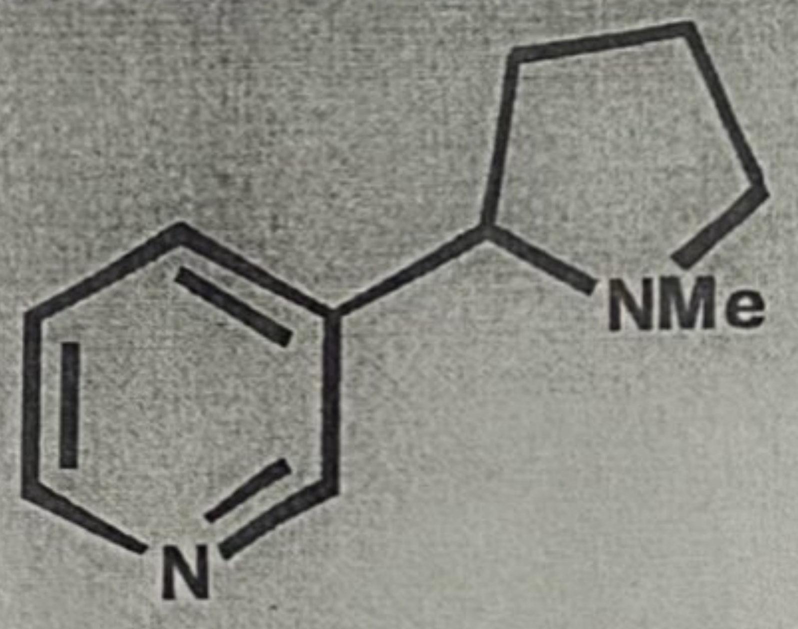


©1

4. Cholinergic receptors

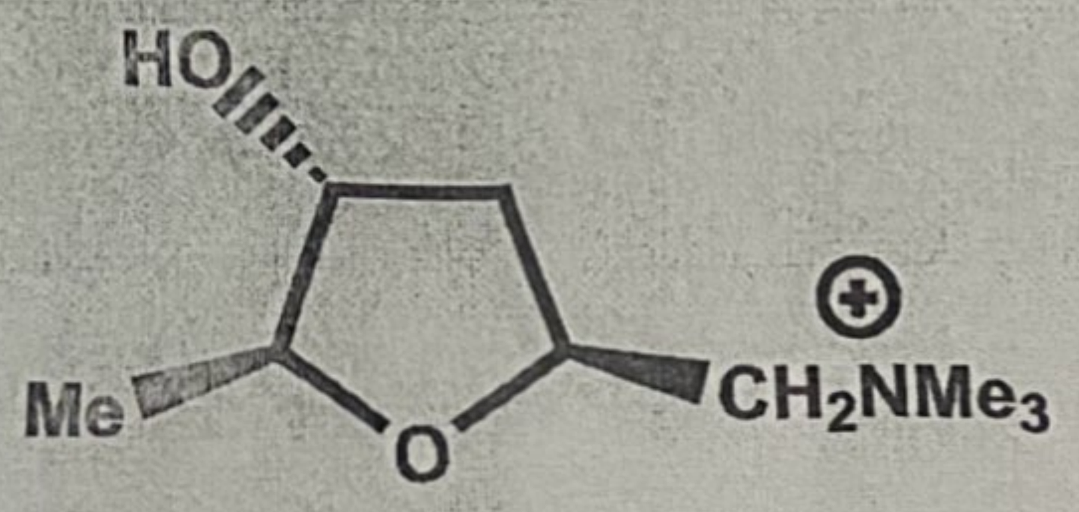
Receptor types

- Not all cholinergic receptors are identical
- Two types of cholinergic receptor - nicotinic and muscarinic
- Named after natural products showing receptor selectivity



Nicotine

Activates cholinergic receptors at nerve synapses and on skeletal muscle

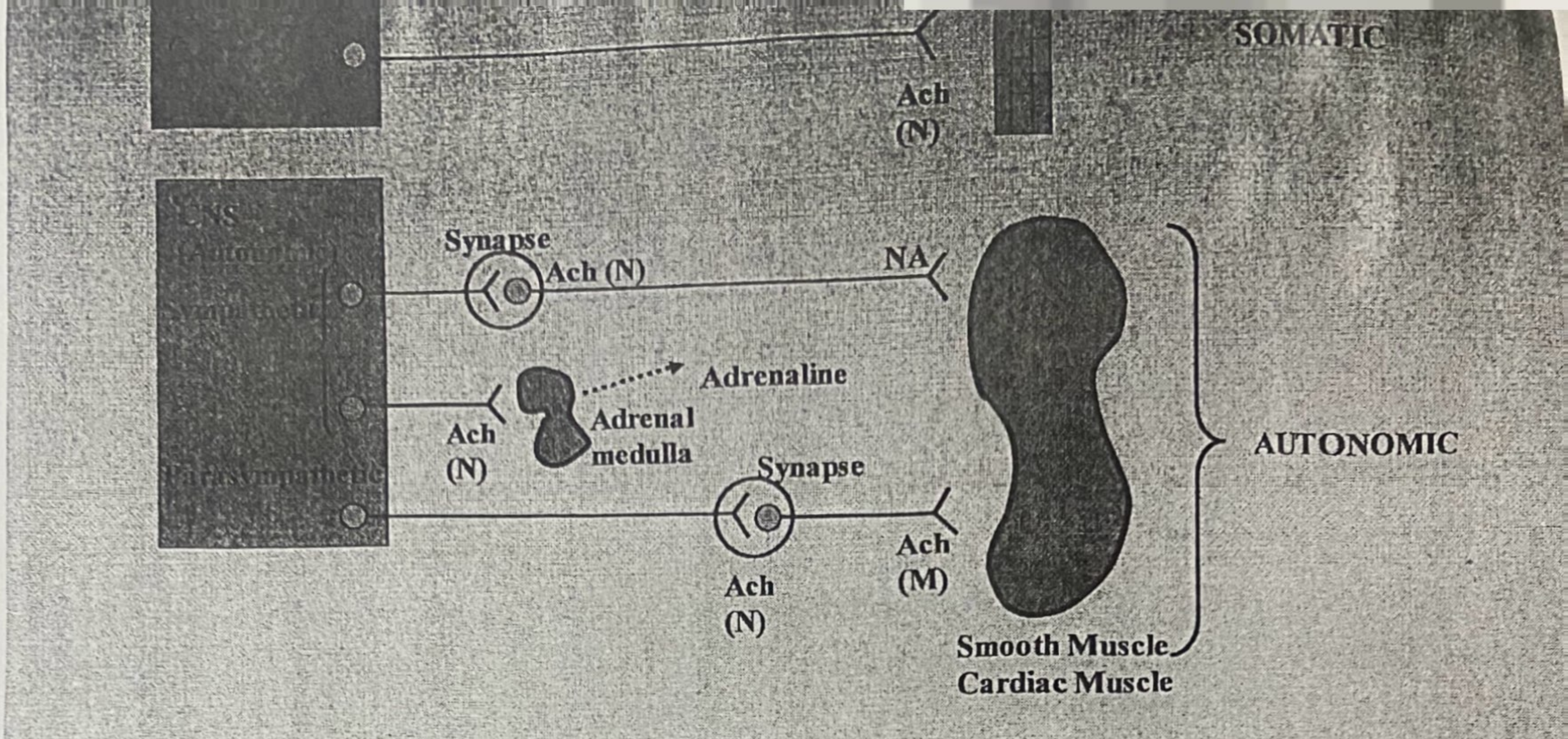


L-(+)-Muscarine

Activates cholinergic receptors on smooth muscle and cardiac muscle

Acetylcholine is natural messenger for both receptor types

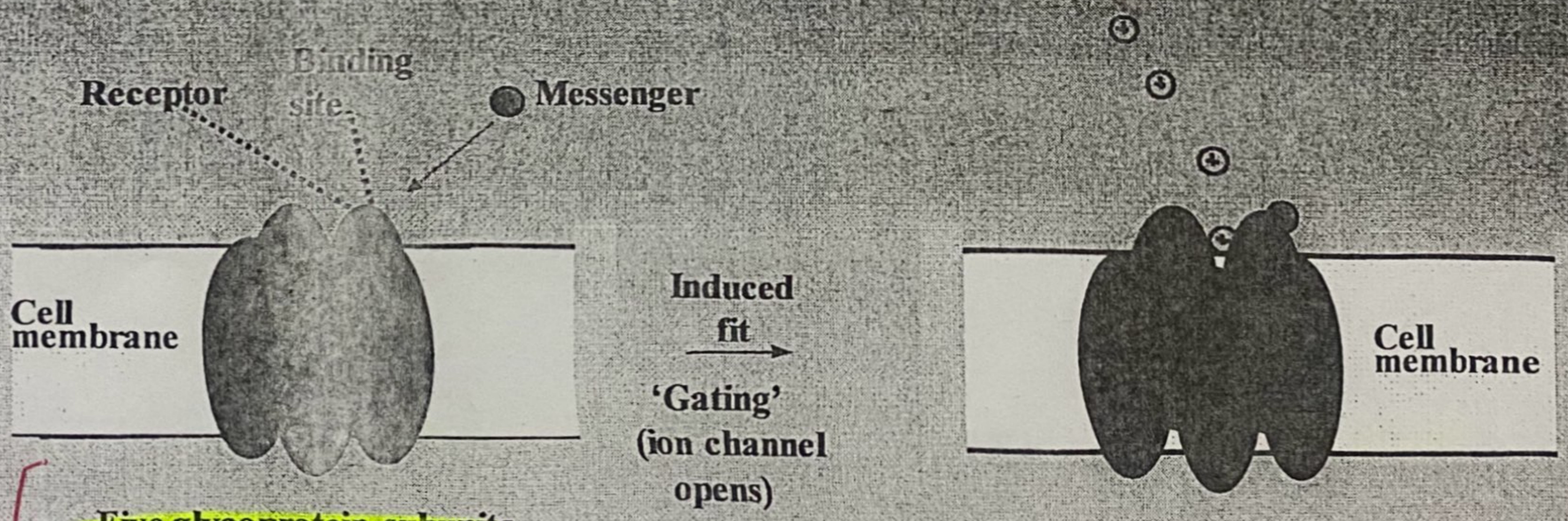
©1



©1

4.1 Nicotinic receptor

Control of Cationic Ion Channels



Five glycoprotein subunits traversing cell membrane

من قناة الايونية مكونة من خمس قطع

2 → α
1 → β
1 → γ
1 → δ

*عندما يرتبط Ach ب (Nicotinic receptors) رح يعمل induced fit وتنفتح القناة وتدخل الـ (cation) لداخل ويصير عندي نقل لرسالة العصبية، ع عكس ذلك Muscarinic receptors →

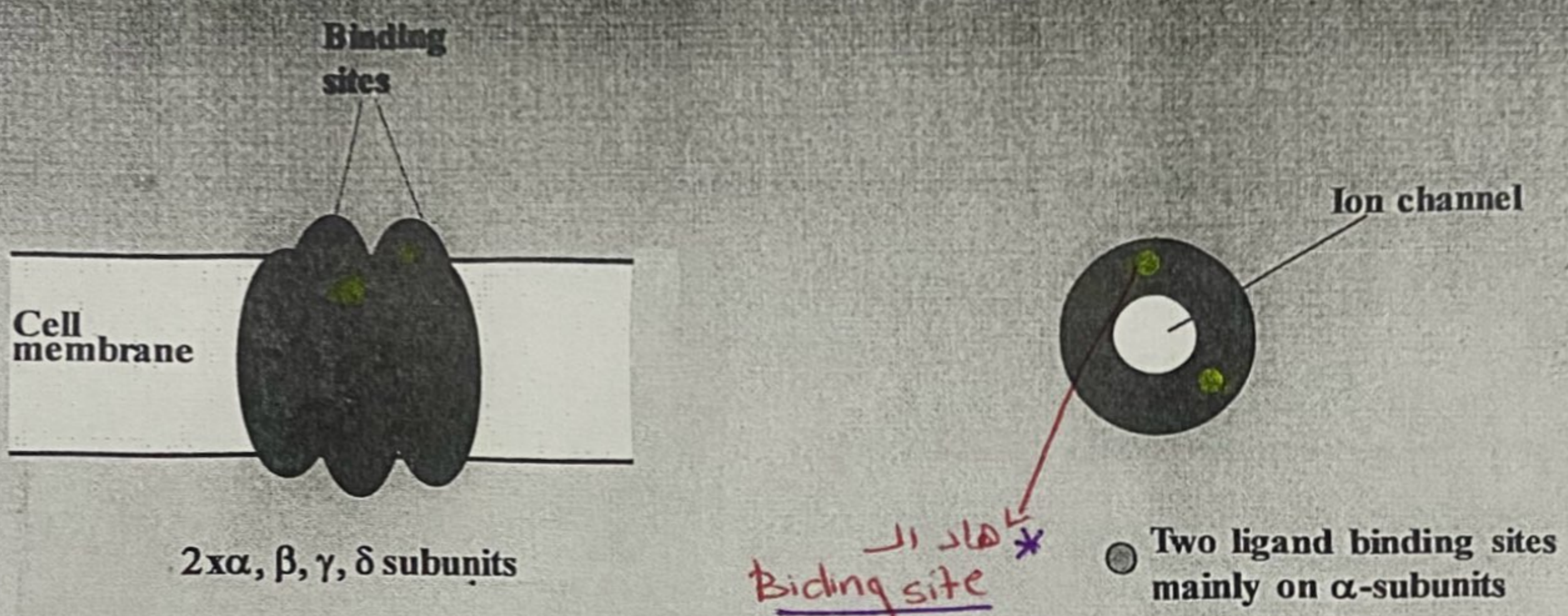
*لنيجي لحكي عن (Muscarinic receptors)

©1

Scanned with CamScanner

4.1 Nicotinic receptor

The binding sites



* هاد ال Biding site

* داخل جسم الانسان ← Ach

* خارج جسم الانسان ← Nicotin.

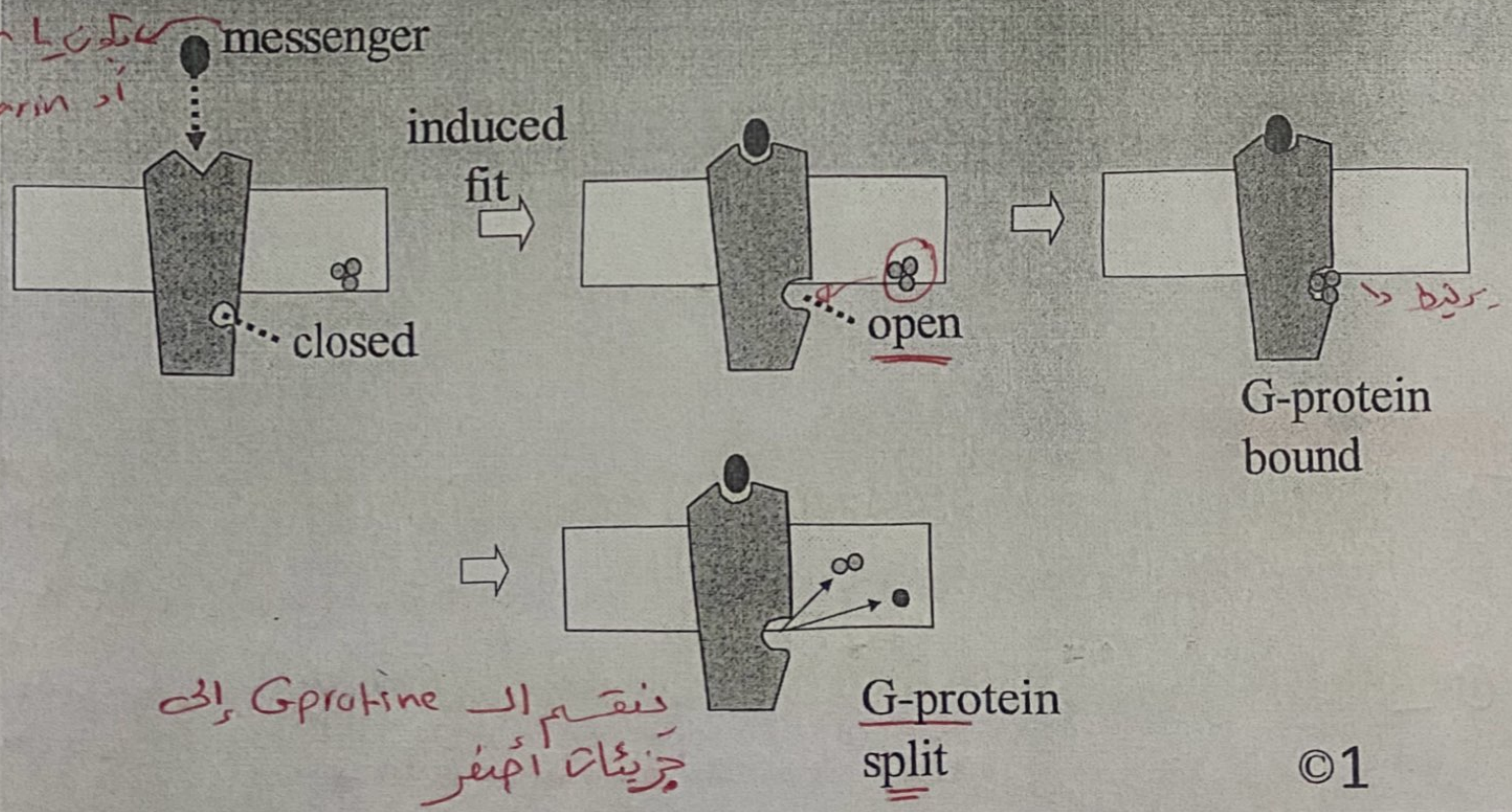
©1

المستقبلات المتعلقه بـ (G protein).

4.2 Muscarinic receptor - G Protein coupled receptor

Activation of a signal protein

- Receptor binds messenger leading to an induced fit
- Opens a binding site for a signal protein (G-protein)



Ach أو mascarin

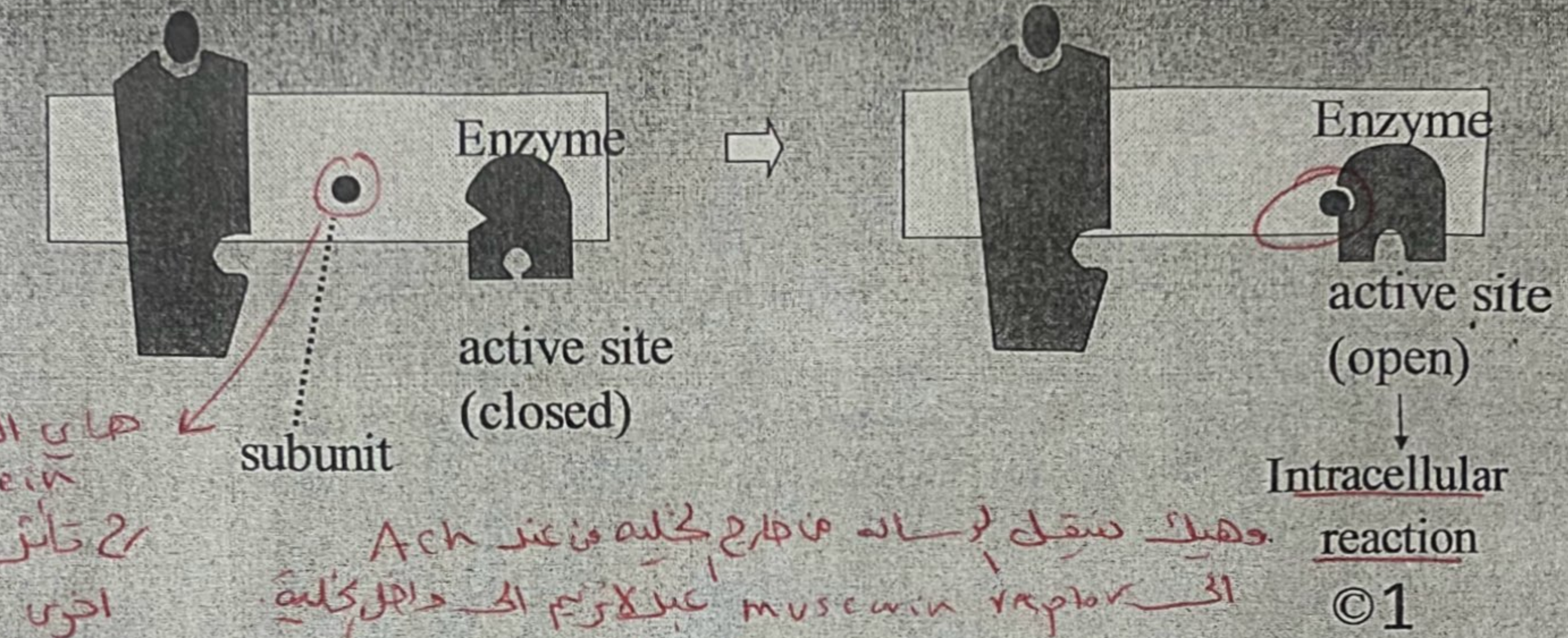
ينقسم ال Gprotine إلى جزيئات أصغر

©1

4.2 Muscarinic receptor - G Protein coupled receptor

Activation of membrane bound enzyme

- G-Protein is split and subunit activates a membrane bound enzyme
- Subunit binds to an allosteric binding site on enzyme
- Induced fit results in opening of an active site
- Intracellular reaction is catalysed



©1

5. Cholinergic agonists

5.1 Acetylcholine as an agonist

Advantages

- Natural messenger
- Easily synthesised

Disadvantages

- Easily hydrolysed in stomach (acid catalysed hydrolysis)
- Easily hydrolysed in blood (esterases)
- No selectivity between receptor types
- No selectivity between different target organs

©1

يتشبه الـ Ach

5. Cholinergic agonists

5.2 Nicotine and muscarine as cholinergic agonists

خارج جسم الانسان اكتشفوا انه Nicotine و muscarine بتفاعل مع الـ receptors

Advantages
- More stable than Ach
- Selective for main cholinergic receptor types
- Selective for different organs

Disadvantages
- Activate receptors for other chemical messengers
- Side effects

ادمان

©1

5. Cholinergic agonists

5.3 Requirements for cholinergic agonists

المتطلبات : شو هي مركبات الي لازم تكون بالمركب حتى يشتغل كـ Cholinergic agonists

- Stability to stomach acids and esterases
- Selectivity for cholinergic receptors
- Selectivity between muscarinic and nicotinic receptors
- Knowledge of binding site
- SAR for acetylcholine

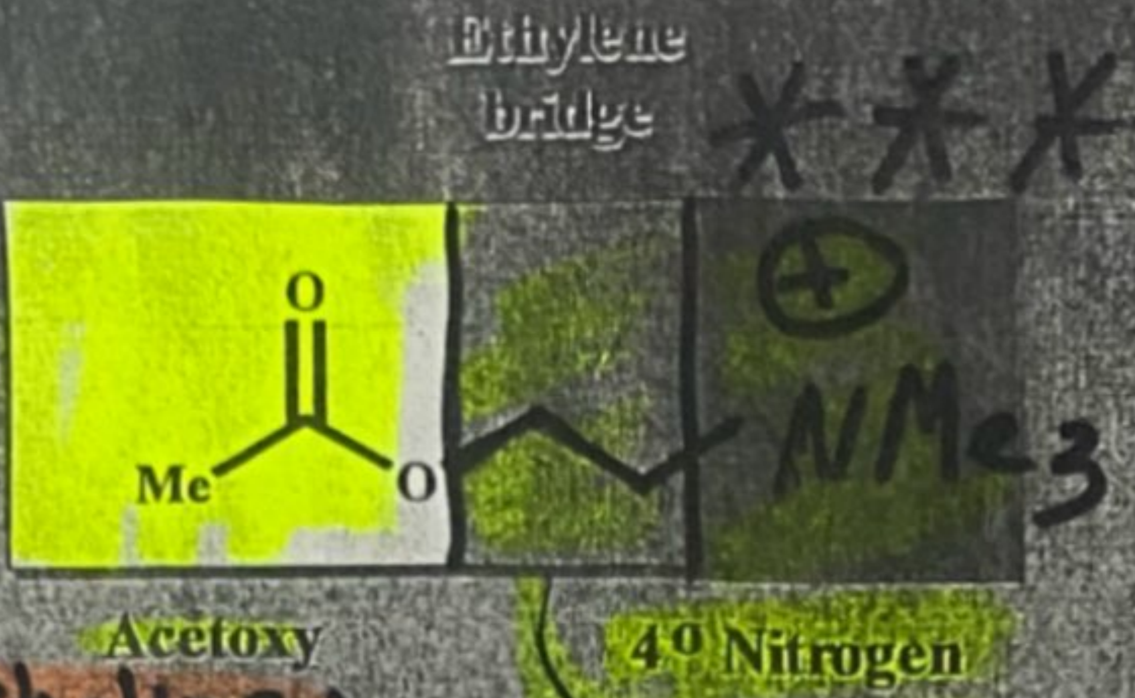
يا انه بأثر ع Muscarinic لحال او Nicotine لحال

العلاقة بين تأثير الدواء وتركيبه العلاقة الكيميائي — اذا عرفت → بقدر أصنع مركبات جديدة تكون agonist او antagonist للـ Ach

©1

(SAR) كل الميديسينال مبنية على الـ

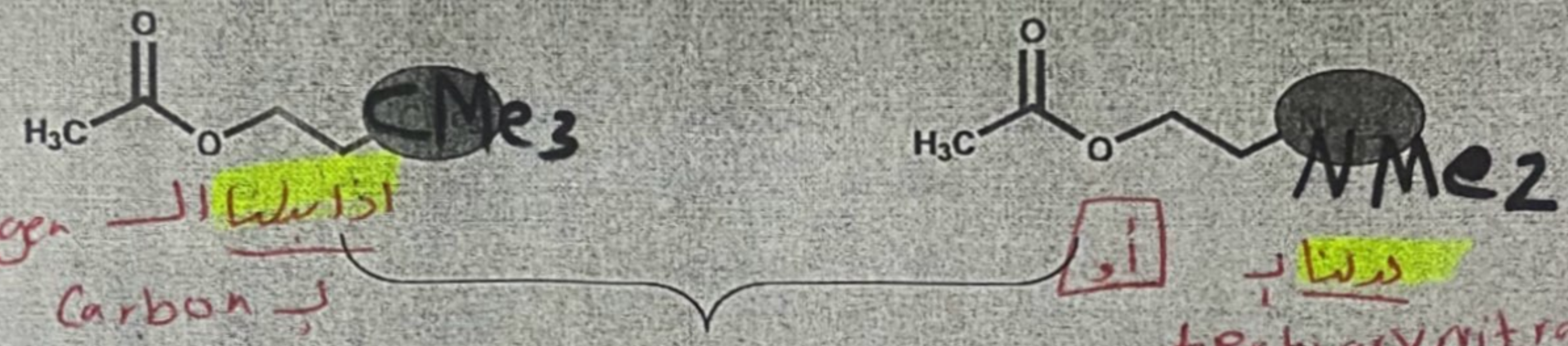
6: SAR for acetylcholine



* Natural acetylcholine

Ethylene bridge

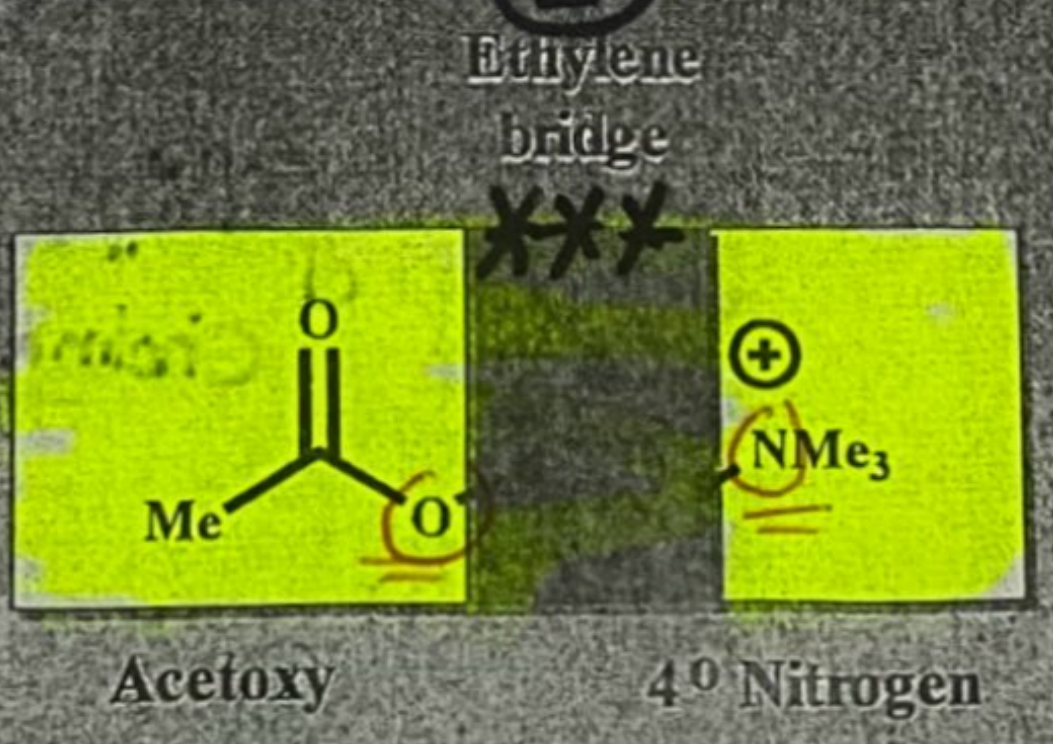
- Quaternary nitrogen is essential



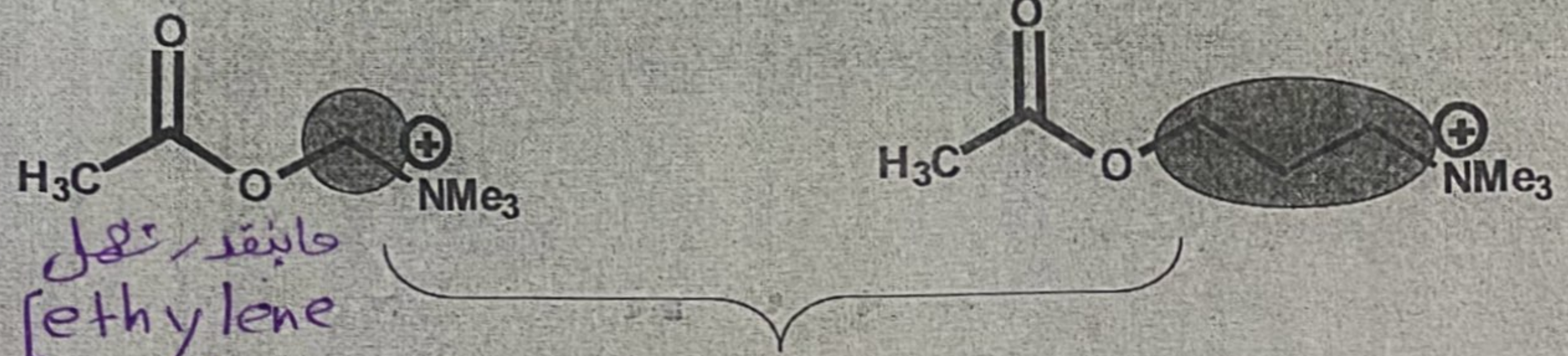
Bad for activity of Ach

©1

6: SAR for acetylcholine



- Distance from quaternary nitrogen to ester is important
- Ethylene bridge must be retained

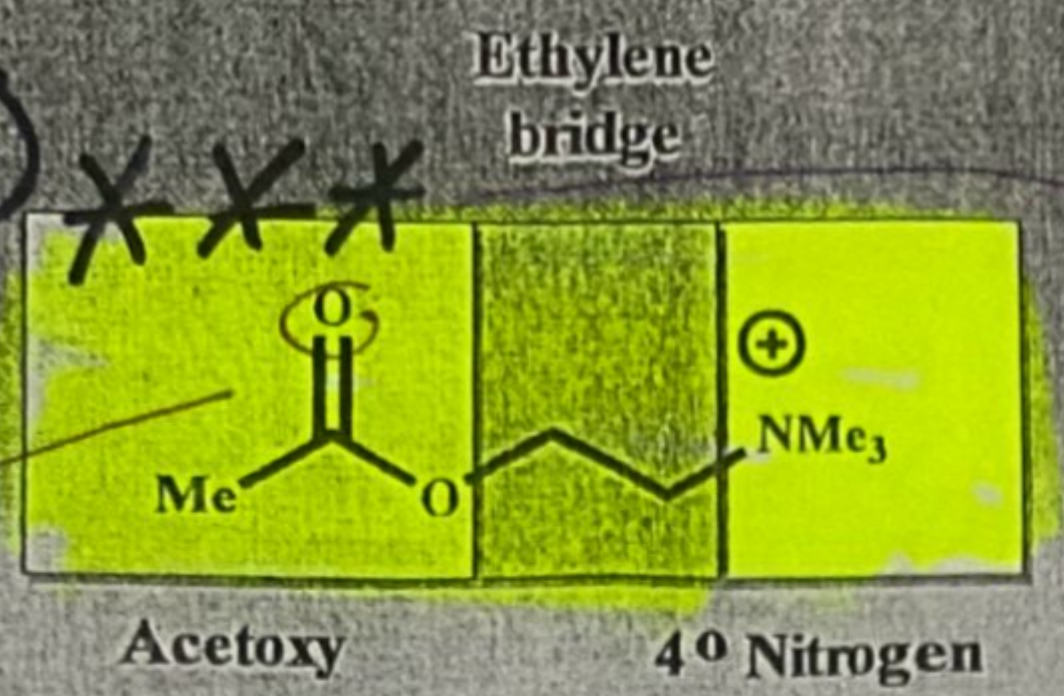


Bad for activity

©1

6. SAR for acetylcholine

③ ***



unpaired to shared electrons

هاد ال oxygen
مهمة بتعمل hydrogen bonding
(Binding pocket) حائط ال
as hydrogen bonding acceptor
لانه ال oxygen عليها
2 pair unshared electrons
لا يعطي ع ال hydrogen
الي ع ال Asparagine.
بصير hydrogen bonding interaction

Ester is important

اذا غلعت ال carbonyl
↓
reduction

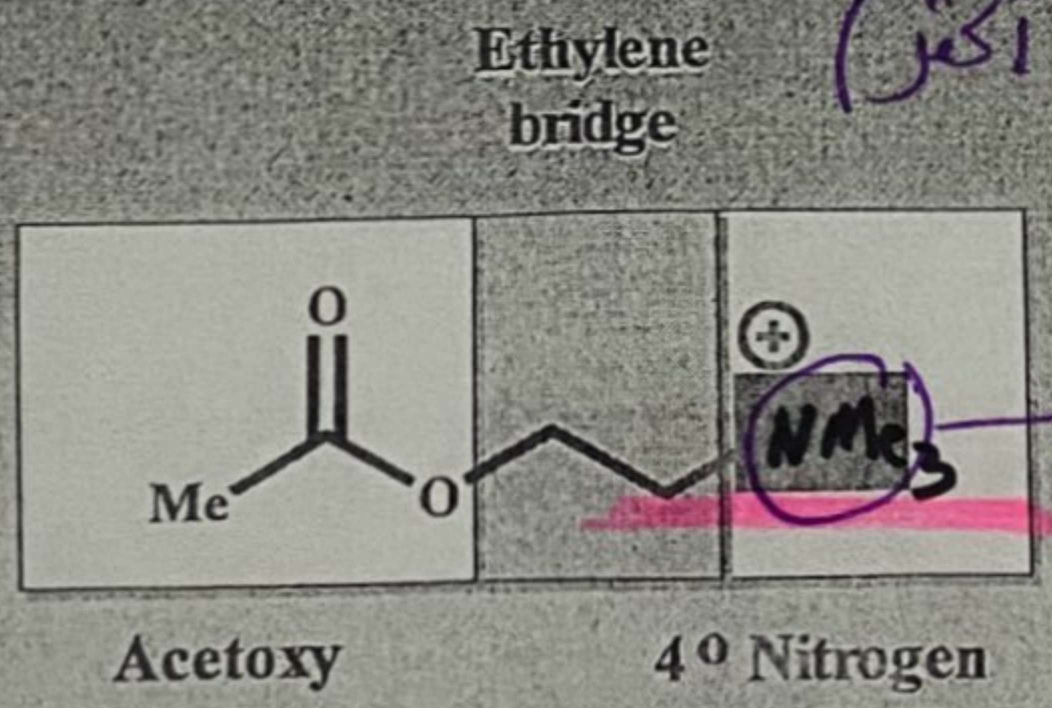
Bad for activity

اذا ال oxygen
علقم عبارة عن
alkyl chain
or alkyl bridge

©1

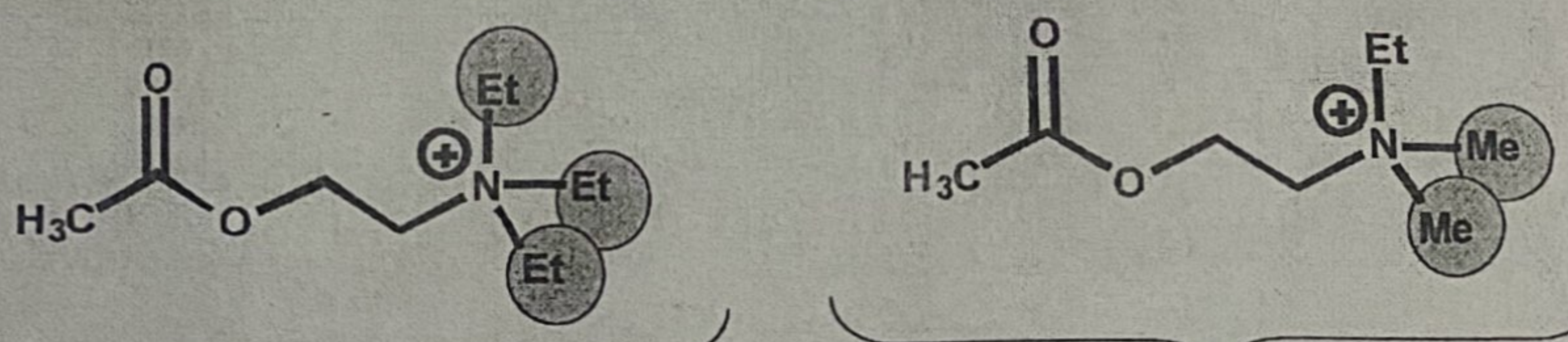
6. SAR for acetylcholine

(بصفحة 137 حتفهموا أكثر)



هدول ال trimethyl
ممكن تكون وحدة منهم
ethyl

Minimum of two methyl groups on quaternary nitrogen



Bad for activity

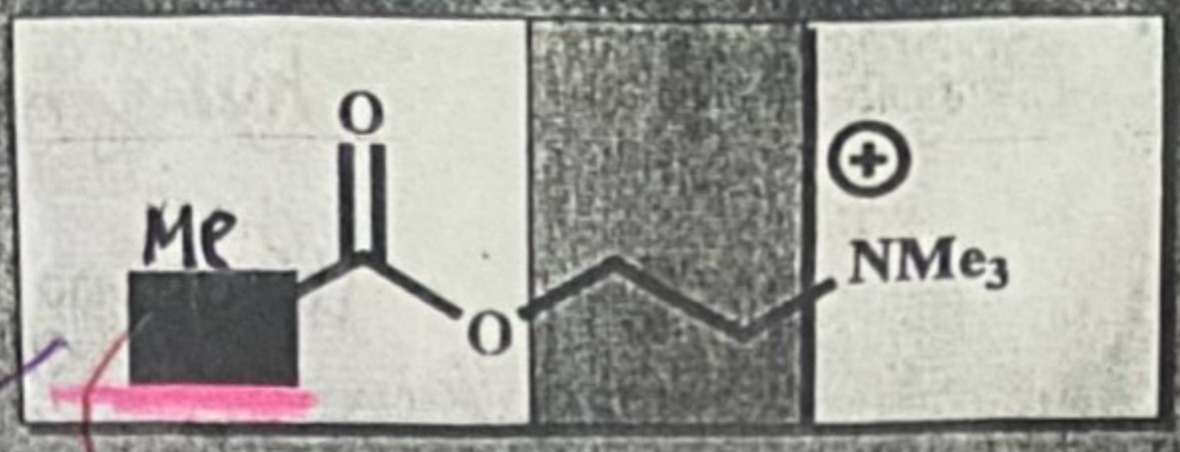
* اذا كان عند trimethyl بتكون
Bad for activity

Active

2 → methyl
1 → ethyl ✓(activity)

©1

Ethylene bridge



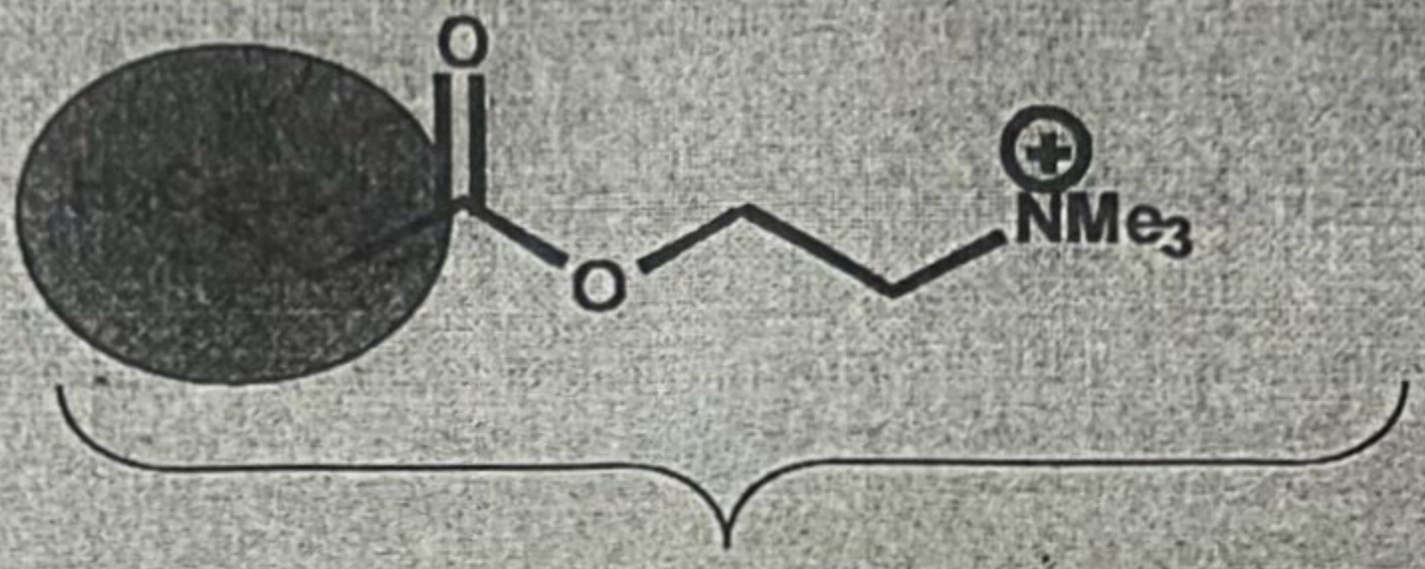
Acetoxy 4º Nitrogen

[رح نقول انها مكان ال hydrophobic pocket]

نهائي

Methyl group of acetoxy group cannot be extended

[extended يعني بدك أطول وهي بتكون لما alkyl group بعطي يعني بدك ما تستخدم methyl استخدم ethyl]



Bad for activity

[* هاي ال methyl cannot be extended لانها رح تدخل جوا binding pocket محدد الحجم معينة واذا عملت extention رح يصير steric clash]

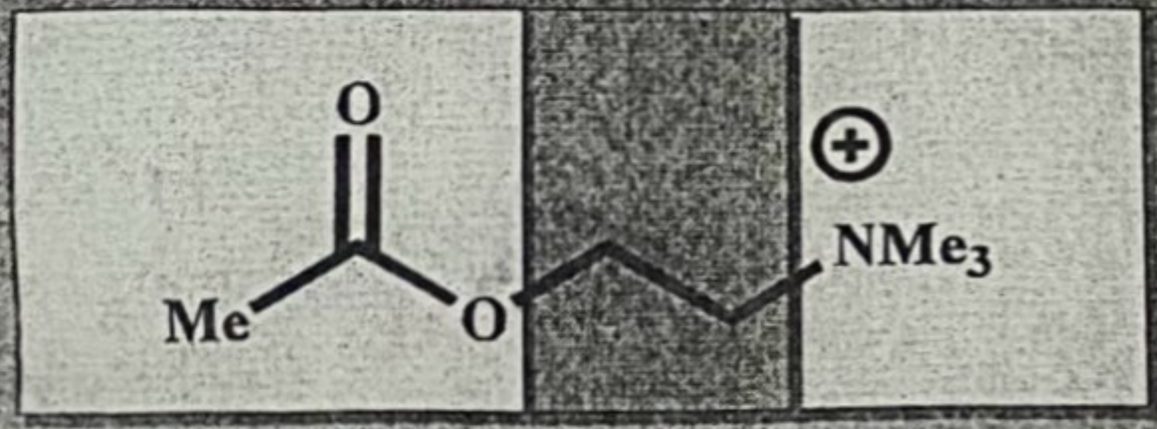
Steric clash

©1

[* يعني تحول ال methyl → ethyl في Acetoxy → Bad for activity]

6. SAR for acetylcholine

Ethylene bridge



Acetoxy 4º Nitrogen

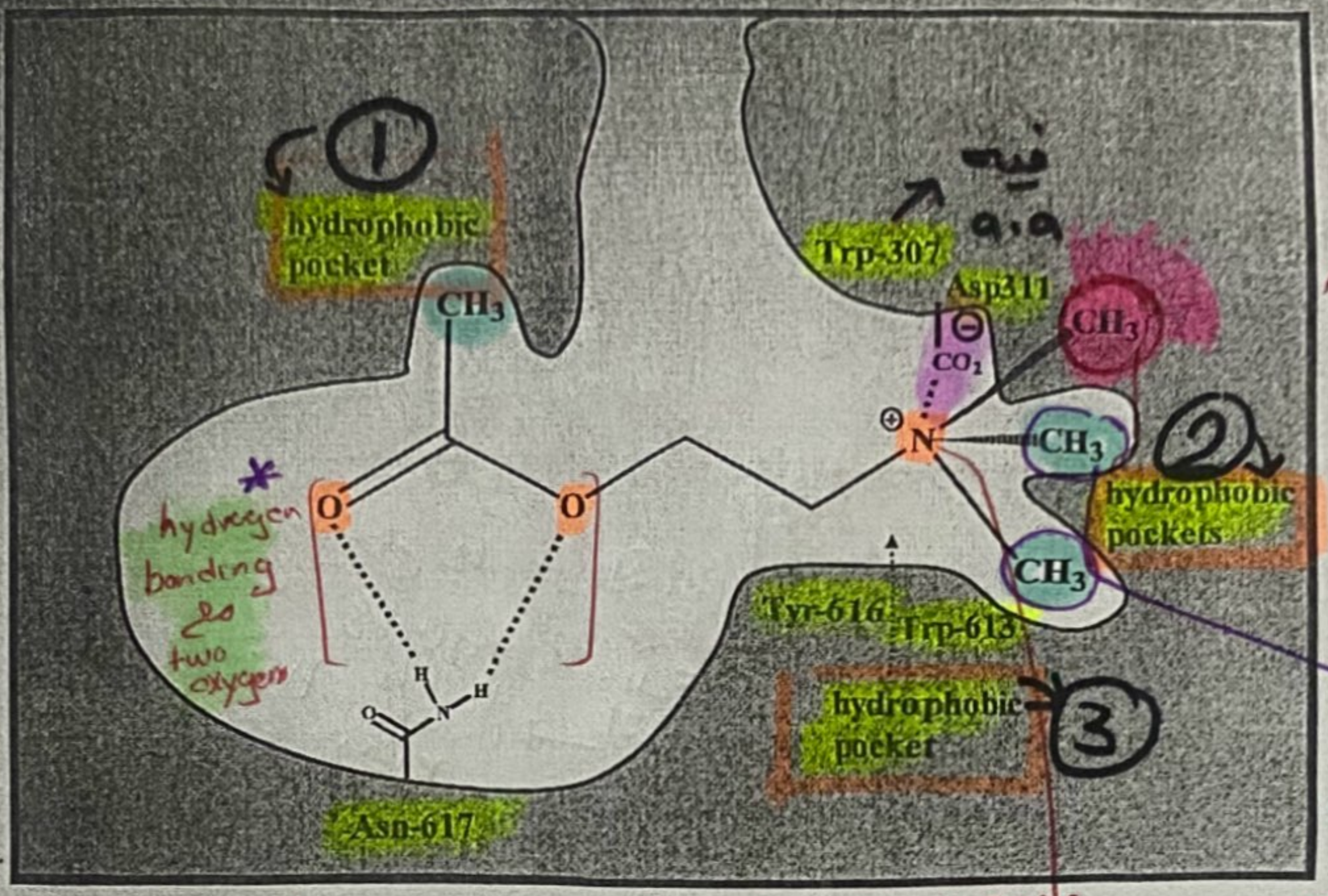
Conclusions:

1. Tight fit between Ach and binding site
2. Methyl groups fit into small hydrophobic pockets
3. Ester interacting by H-bonding
4. Quaternary nitrogen interacting by ionic bonding

©1

هو جزئ من الانزيم او الـ receptor عادة بكون خارجي
رئيسية فيه الـ drug أو messenger

7. Binding site (muscarinic)



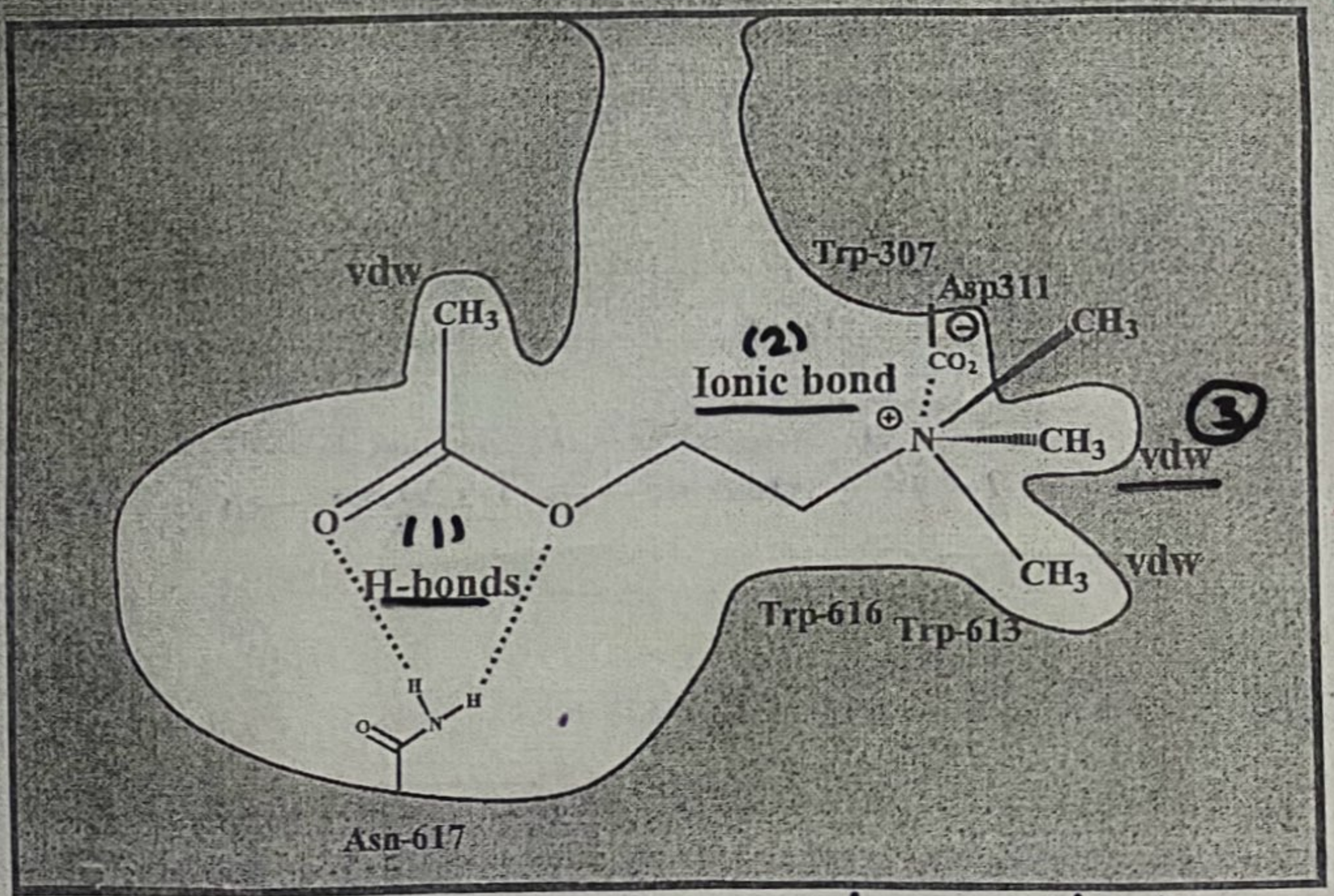
* لاحظوا العلماء كيف نفقد الـ Ach داخل هاي الـ binding pocket الي فيهم الـ hydrophobic

* حكينا الـ trimethyl ما بصير يصيروا ethyl لانه بدل الـ methyl بدخلها جوا hydrophobic pocket صغيرة فـ هاي الـ methyl لو كبرها بصير عندي steric clash [illegible] بيبطل تدخل الـ hydrophobic pocket

يتفاعل الـ quaternary nitrogen لكن احافظ ع positive charge
الي تعمل (Ionic interaction) مع carboxylate

©1

7. Binding site (muscarinic)



⊛ درس ما شوف هدول الحكي عن [illegible]
① ② aromatic nature interaction
① Tryptophan
② Tyrosine
③ phenylalanine

* هاي الـ hydrophobic pocket حجمها (limited)

* شايفين الـ CH3 الي لونها زهر فوق ↑ هاي عادي يتحصير ethyl لانه ما الها hydrophobic pocket

* شو صار في عندي (interaction)

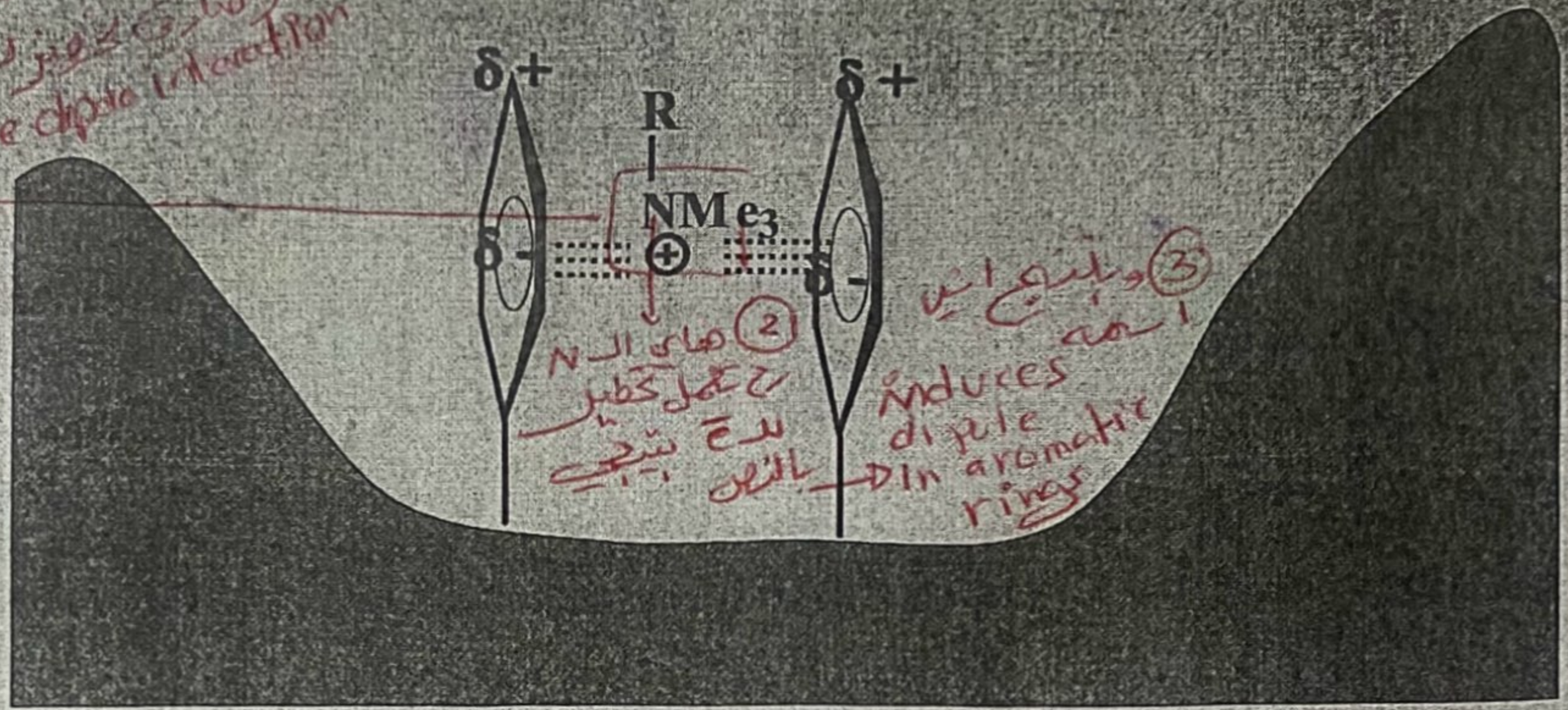
① H-bonds
② Iunic bond
③ vdW (Van der Waals force)

©1

في كمان interation بنجي نشوفهم ..

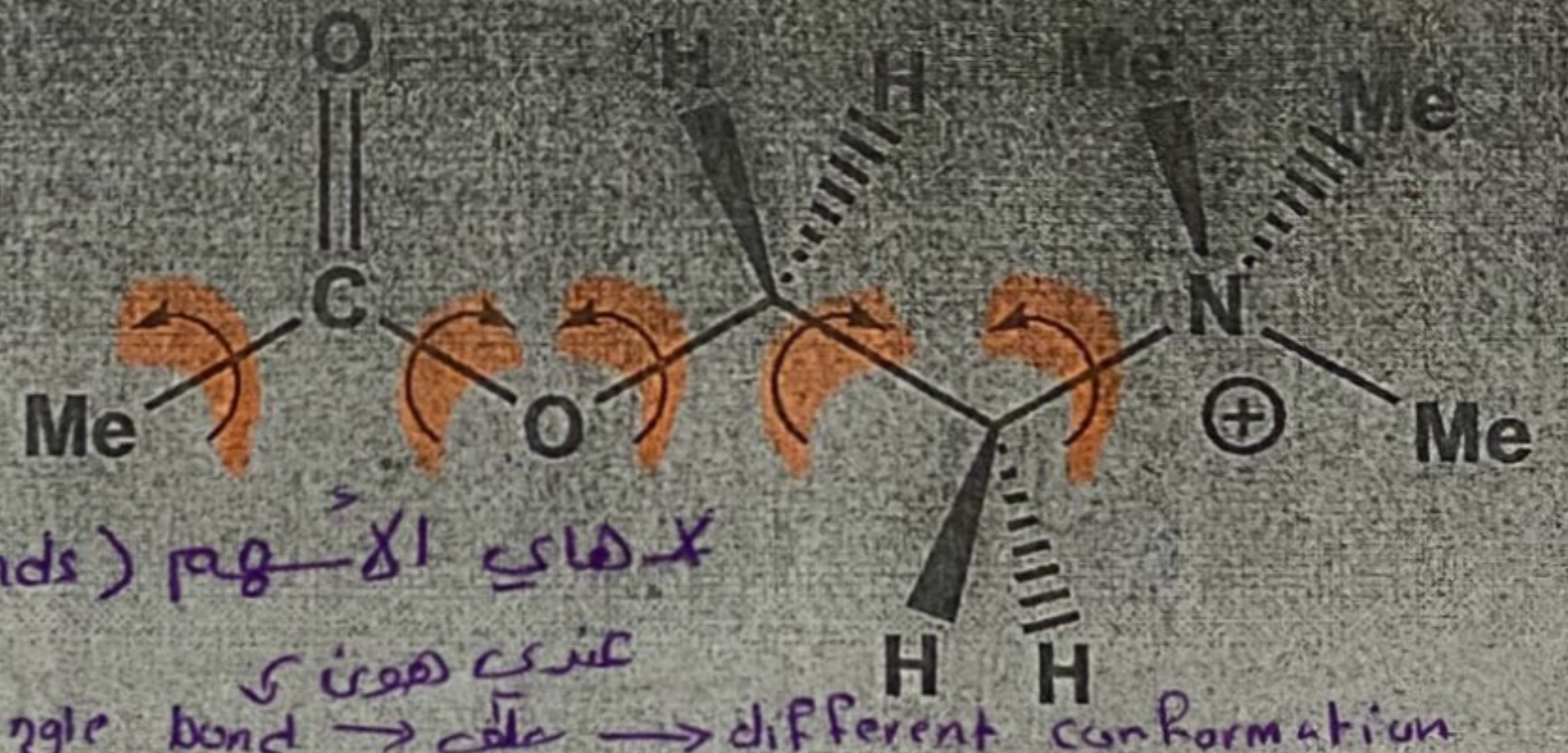
7. Binding site (muscarinic)

- Possible induced dipole dipole interaction between quaternary nitrogen and hydrophobic aromatic rings in binding site
- N^+ induces dipole in aromatic rings



©1

8. Active conformation of acetylcholine



single bond → different conformation
double bond & cycle structure → rigid

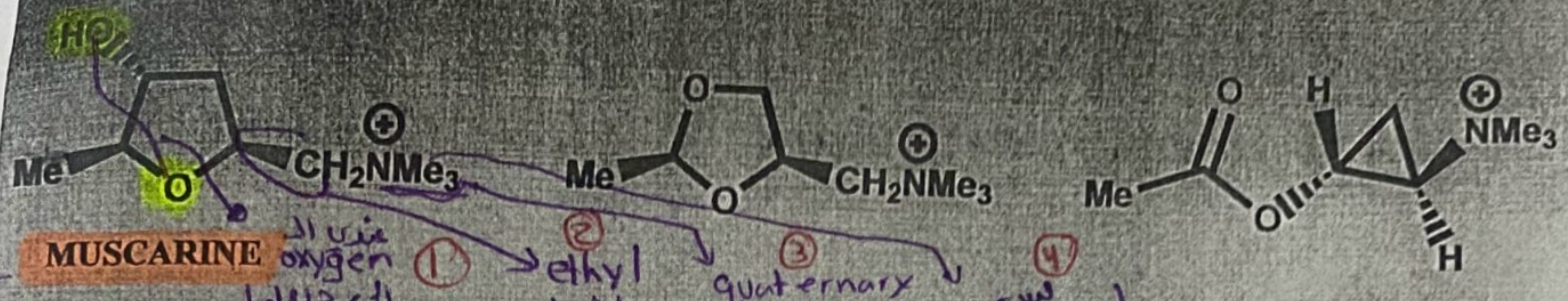
- Several freely rotatable single bonds
- Large number of possible conformations
- Active conformation does not necessarily equal the most stable conformation

©1

Scanned with CamScanner

8. Active conformation of acetylcholine

8.1 Analogues of acetylcholine

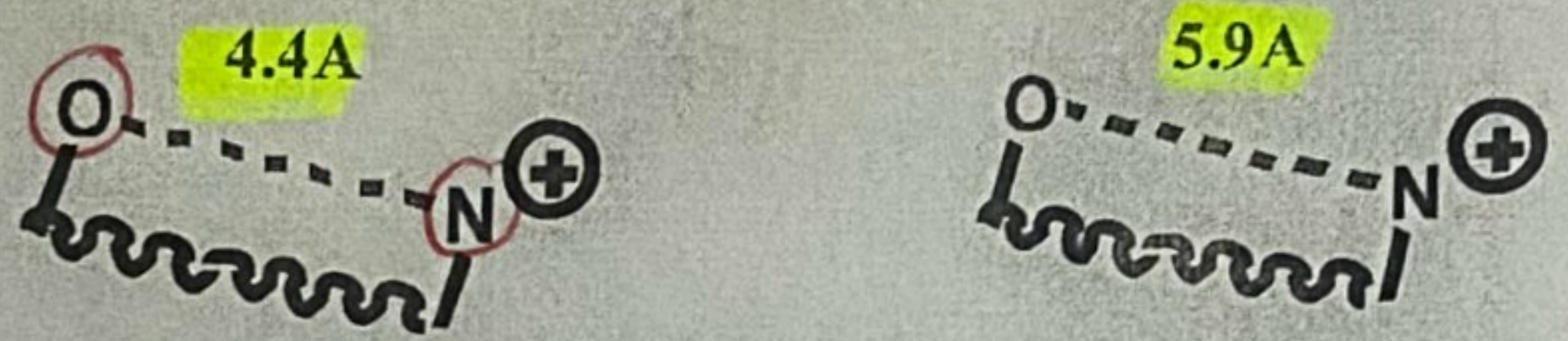


عند الـ oxygen ① الي رح يعمل hydrogen bonding
② ethyl bridge
③ quaternary Nitrogen
④ تبع methyl

كامل تبع الـ muscarine بالضبط تأثيره تشبه الـ Ach

* هدول من (١ ← ٤) الـ Structure activity relationship متحققة تماماً

- Rotatable bonds 'locked' within ring
- Restricts number of possible conformations
- Defines separation of ester and N



Muscarinic receptor

Nicotinic receptor

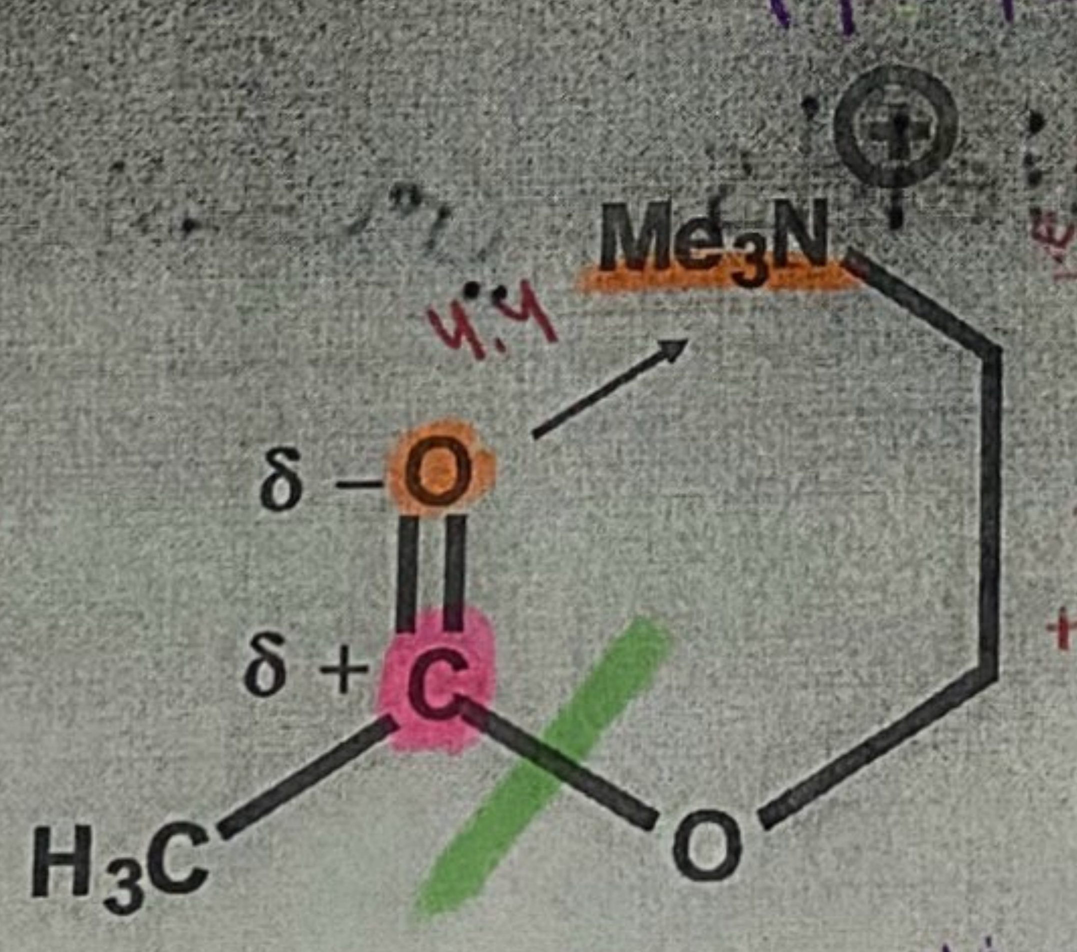
©1

* الـ muscarine ما بياخد conformation بختلف زي الـ Ach عشان هيك الـ muscarine رح يرتبط بس بالـ muscarinic receptor ما رح يرتبط بالـ Nicotinic receptor

* الـ Structure الي فوق كلهم صنفوا Cholinergic agonist لانهم حققوا كل الشروط لـ ارتباط المركب مع الـ muscarinic receptor

9. Instability of acetylcholine

الـ In للنفي



⑥ طيب شو الي عم يزيد الـ Ach هاي المشكلة !!

- Neighbouring group participation (Nitrogen - quaternary amine)
- Increases electrophilicity of carbonyl group
- Increases sensitivity to nucleophiles

مواد غنية بالالكترونات (H2O / OH ..) هدول عندهم القدرة ع اعطاء الـ electrons للكاربون

④ نتيجة هاد التفاعل كله رح يصير عندي covalent bond مع الـ water ورح تنكسر الـ ester bond [لون الأخضر]

⑤ كسر الرابطة الـ ester شو بعمل؟ يعني رجع المركب لـ أصله (أصل الـ ester ← (acid + alcohol) COOH OH

طيب كل هاد الحكي صار لانه الكربونة الي بالـ carbonyl مفتقرة للالكترونات

Cholinergic agonists ـلـ design

طب اذكيه عندي العلماء بدهم يحاولوا يعملوا اعتماداً ع المبدأ الي حكينا ما الـ بالدرس الي قبله

10. Design of cholinergic agonists

Requirements

متطلبات تصنيع الـ cholinergic drug.

1. Correct size
2. Correct pharmacophore - ester and quaternary nitrogen
3. Increased stability to acid and esterases
4. Increased selectivity

بحيث يقدر يدخل بال binding Pocket

Pharmacophore: كل قطعة بينها الها 3D dimention بسبب تفاعلها الي بيصير بينها داخل الـ binding Pocket.

عشان يقدر يعطي orall — عشان يقدر يعطي بالدم

① Steric shields ② electronic factors :- لحتى أحمي الـ ester bond

10. Design of cholinergic agonists

Use of steric shields — الدرع الحامي

Rationale

1. Shields protect ester from nucleophiles and enzymes
2. Shield size is important
3. Must be large enough to hinder hydrolysis
4. Must be small enough to fit binding site

لازم يكون كبيراً عشان يمنع الـ (hydrolysis) attack by the water

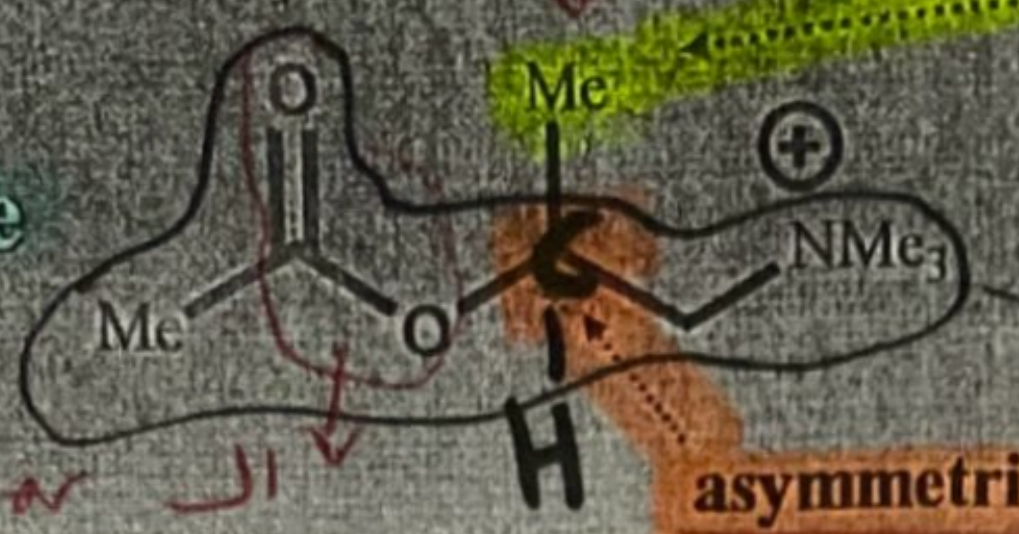
ما بصير الحجم كبير عشان يقدر يدخل الـ binding pocket

©1

©1

10. Design of cholinergic agonists

Methacholine



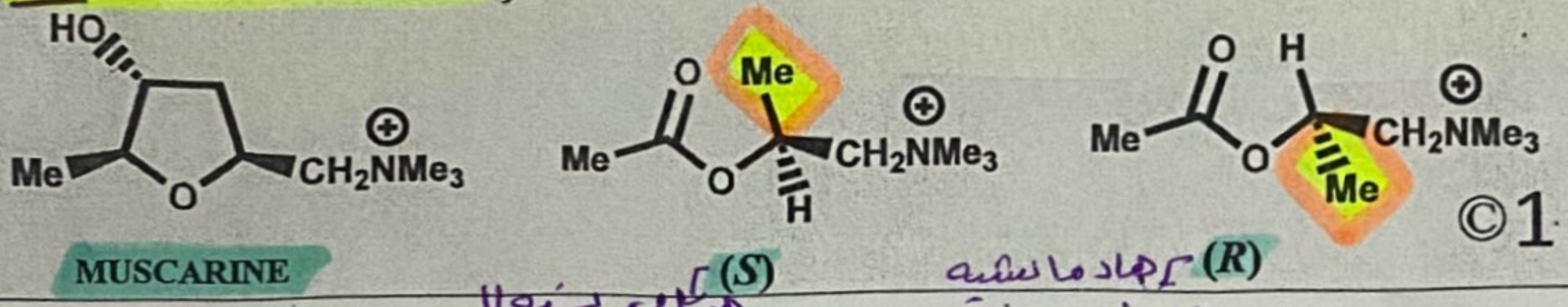
hinders binding to esterases and provides a shield to nucleophilic attack → فائدة الـ methyl group.

asymmetric centre :- كربونه عليها اربع مجموعات مختلفه *

زيادة ميثيل ع Ach → هاد الـ Ach

Properties

1. Three times more stable than acetylcholine ← اكثر استقرار بثلاث مرات
2. Increasing the shield size increases stability but decreases
3. Larger substituents will give more stability but decreases activity
4. Selective for (muscarinic) receptors over (nicotinic) receptors
5. *S*-enantiomer is more active than the *R*-enantiomer
6. Stereochemistry matches muscarine
7. Not used clinically



(S) هو اللي بيشبه الـ muscarine. (R) هاد ما بشبه الـ muscarine

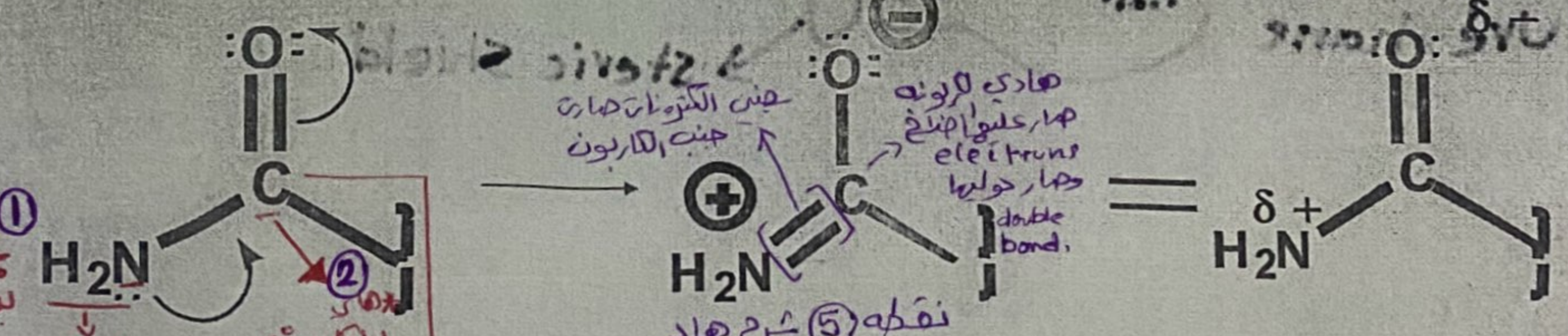
©1

10. Design of cholinergic agonists

Use of electronic factors → Stability ازيد الـ
ثابتت الـ ester bond

* طريقه ثانيه لحتى

1. Replace ester with urethane
2. Stabilises the carbonyl group



① بالـ Ach بدلوا الـ CH3 ب H2N

electron donating group

② الكاربونه الفقيرة بالالكترونات رح تعطيها Nitrogen الالكترونات

③ * هاي الكاربونه لما كان CH3 عليها ما كانش يعطيها الكترونات فكانت تبحث عن الالكترونات من الخارج من (الـ water وبعمل معها nucleophilic attack) عملية هدم الـ ester bond

④ عند تبديل المركب الـ Carbonyl ب H2N

⑤ الي بصير الـ urethane انه الـ N بتضخ الكترونات على الـ C ورح تصير الـ C less electrophil

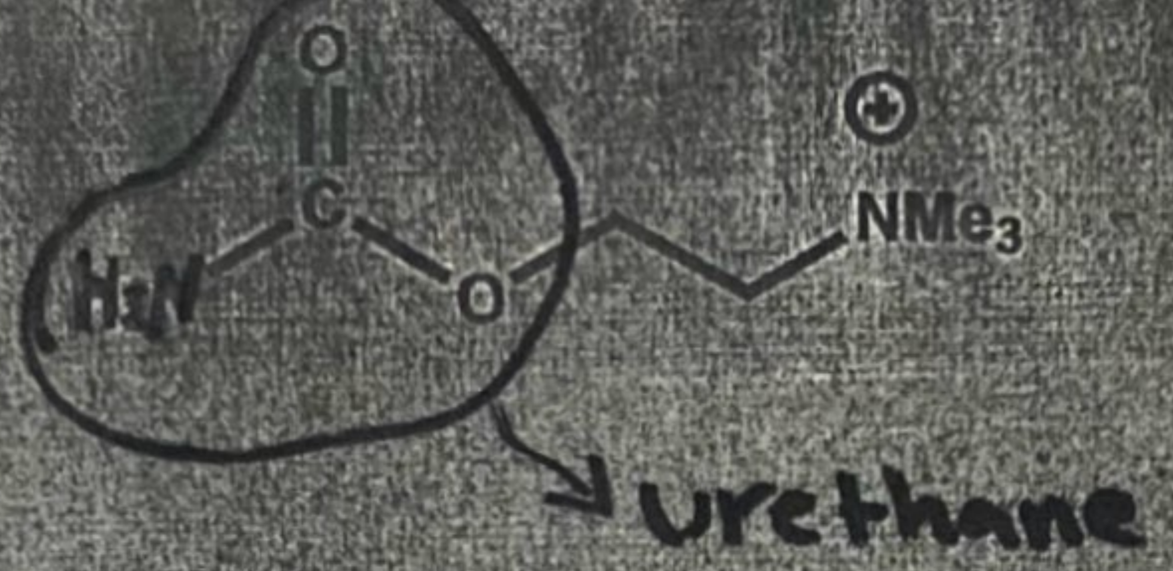
بكون اسمه urethane

*Note : H2N / CH3 الهم نفس الحجم تقريباً بنسميهم Iso-steries

©1

*مثال على استخدام الـ electronic factors لحالها :-

10. Design of cholinergic agonists



Carbachol

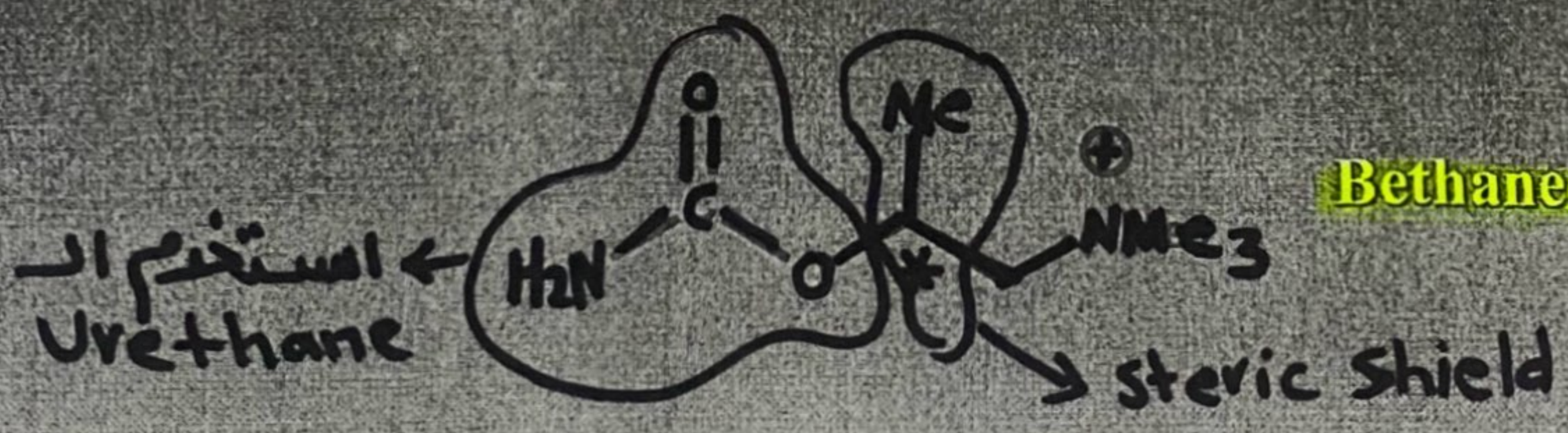
Properties

1. Resistant to hydrolysis
2. Long lasting
3. NH_2 and CH_3 are equal sizes. Both fit the hydrophobic pocket
3. NH_2 = bio-isostere
4. Muscarinic activity = nicotinic activity
5. Used topically for glaucoma

©1

10. Design of cholinergic agonists

Steric + Electronic factors



Bethanechol

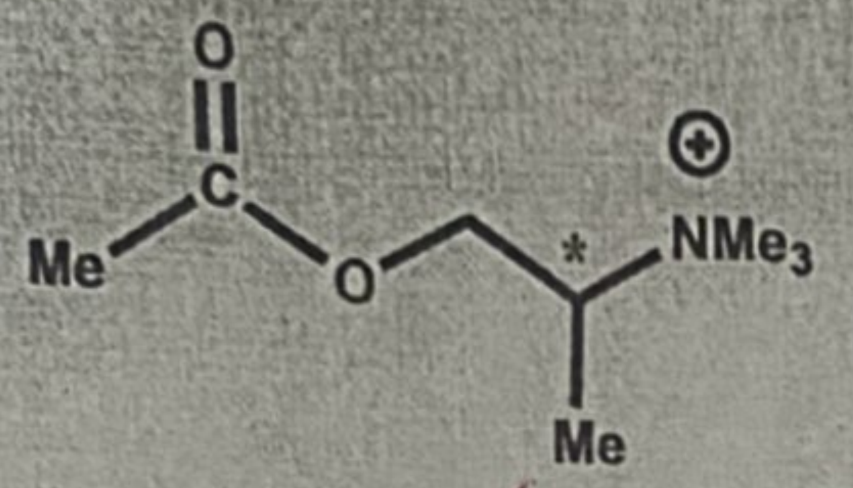
Properties

1. Very stable
2. Orally active
3. Selective for the muscarinic receptor
4. Used to stimulate GI tract and urinary bladder after surgery

©1

10. Design of cholinergic agonists

Nicotinic selective agonist



* asymmetric centre

methyl group زيادة ال

ethyl ع nitrogen جنب ال

©1

11. Uses of cholinergic agonists

ليه احنا محتاجين لـ agonist
تكون تركيبهم الكيميائي تشبه
الـ Ach ؟؟ لعلاج أمراض معينة

يروح للعضلات الهيكليه ← **Nicotinic selective agonists**

- **Treatment of myasthenia gravis**
  - lack of acetylcholine receptors at skeletal muscle causing weakness

ع العضلات الملساء والقلبية ← **Muscarinic selective agonists**

- **Treatment of glaucoma**
- **Switching on GIT and urinary tract after surgery**
- **Treatment of certain heart defects, Decreases heart muscle activity and decreases heart rate**

لانه احنا بحاجه لشد العضلات الملساء حول العين لتخلص من الماء الزائدة

glaucoma :-
هي مجموعه من الحالات التي تصيب العين وتدمر العصب البصري ، وهي عبارة عن تجمع المي بالعين (المي الزرقاء)

(رجعت عشان ماكريطوا التربيب بشرح)

① * تستخدموا بالعمليات الجراحية بس يفتحوا البطن ممكن لـ اي سبب انو الامعاء تنخلق مثلاً خصوصاً انه العمليه كانت داخل البطن ، فهاي مرحلة مابصير توكل اشيا لحد مابصير في اخراج للغازات حتى توكل سوائل وهاي الاشياء الخفيفة ، لحتى اتأكد من عمل الامعاء لانه لو كان في اشياء اكلها اشيا ثقيله رح يصير في انفجار بالامعاء .

③ ع عكس من خلال ... بدنا نعمل عملية ... أو بنكرياس ... البطن
Muscaranic selective antagonist
لازم تكون الامعاء عادية وهي مشدودة

② بعد العمليه ... Muscarinic selective agonists ... حركه الامعاء ... لتسرع GIT

المشكله لو تأثرت عضله الحجاب الحاجز رح يصير في عدم التنفس ويؤدي الى وفاة المريض لا ف السبب Neuromuscular junction
ا ب عدوا ما بيشتغلوا بالشكل الصحيح

Mysathenia Gravis :-
الوهن العضلي الوبيل وهو اضطراب في المناعة الذاتيه يسبب ضعف التواصل بين الاعصاب والعضلات مما يؤدي الى حدوث نوبات من الضعف العضلي .

* Disease of Neurmuscular Junction Fectures:-

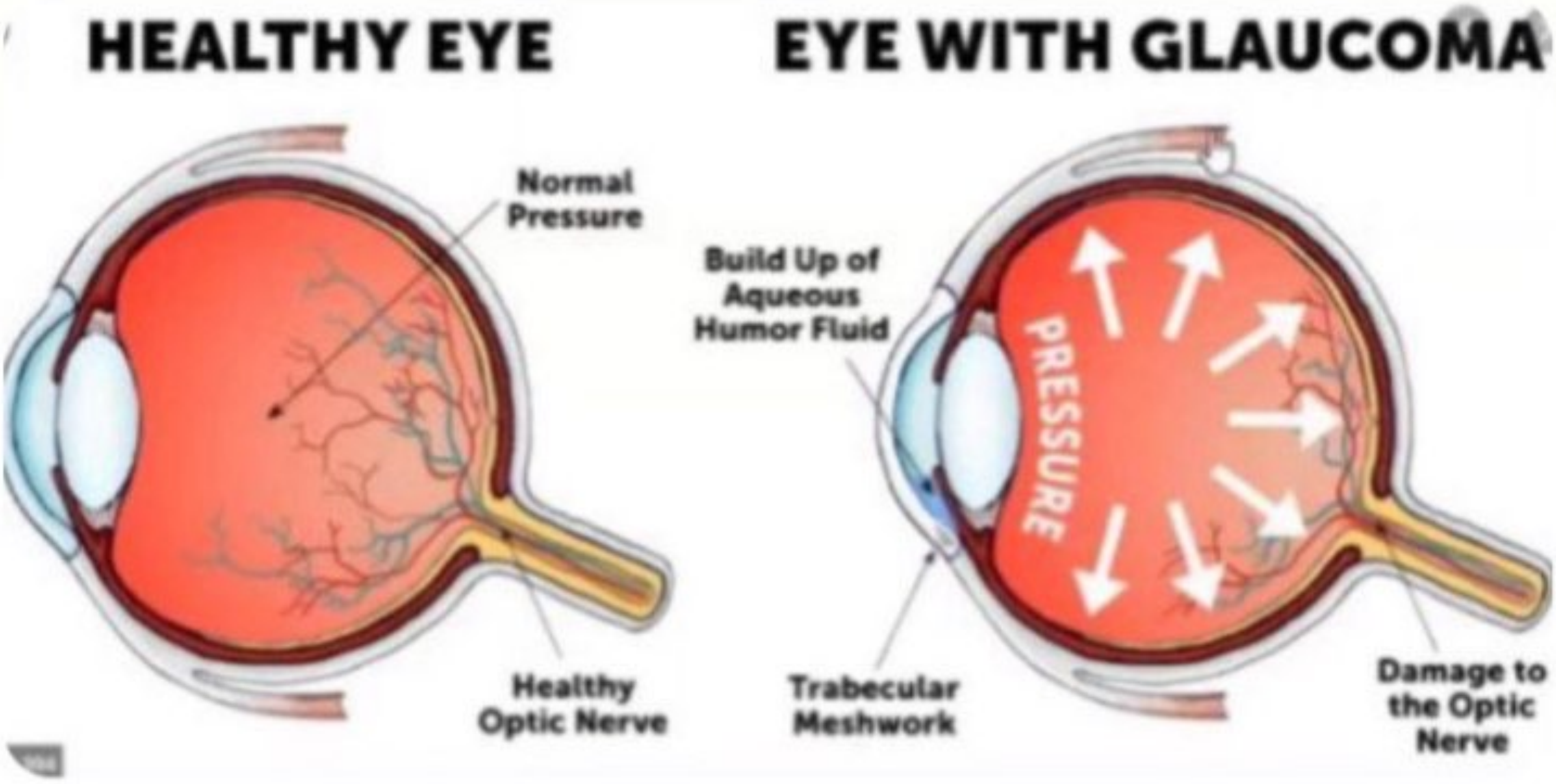
① Drooping of eyelids ② weakness in arms legs ③ change of voice ④ Swallowing Diffculty

©1

Scanned with CamScanner

توضيح كم شغلة للسلايد الي قبل

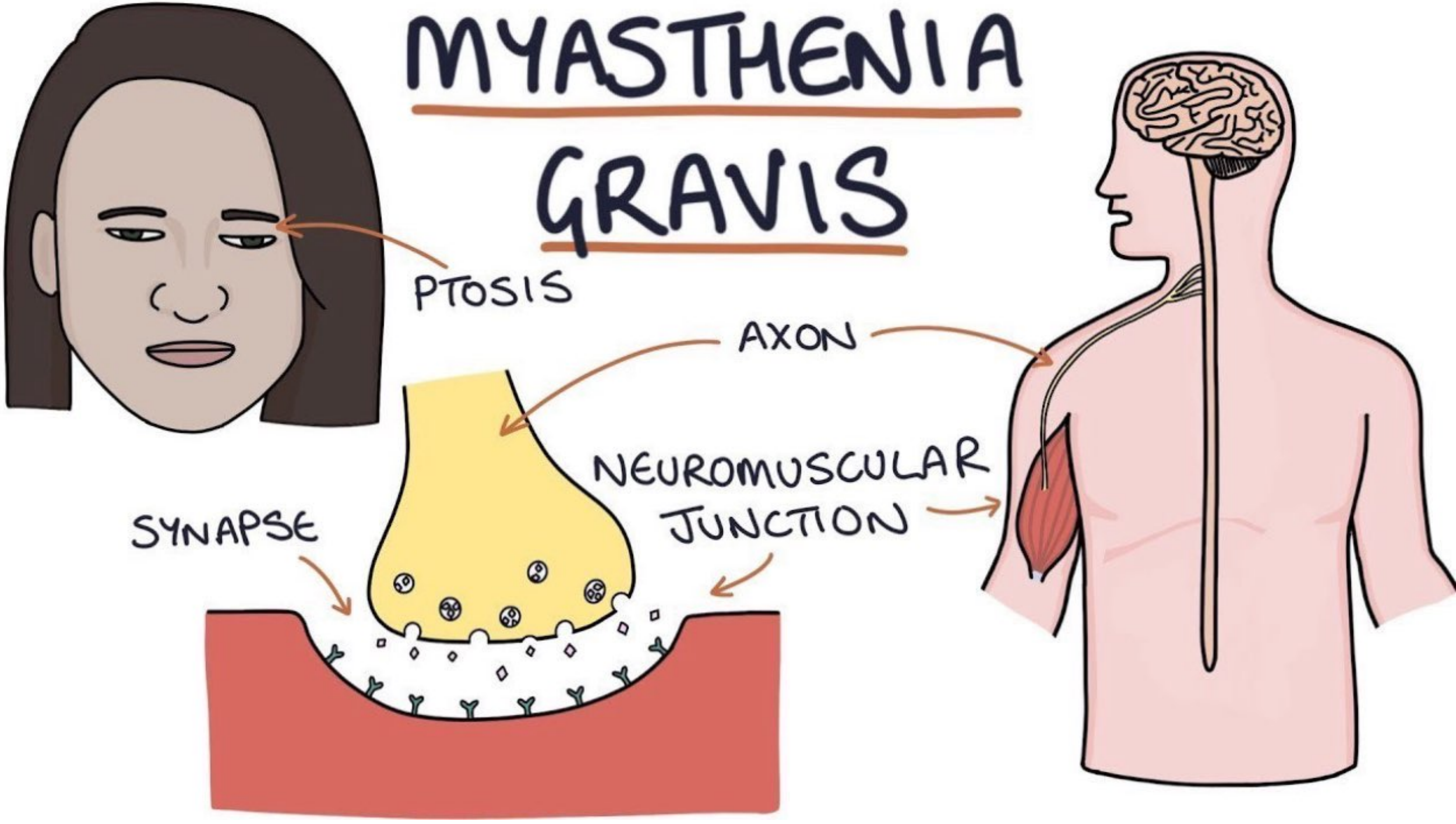
Scanned with CamScanner



شايفين هاي هون بحاولوا بيضغطوا على العضلات الملساء المرتبطة بالعين زي كأنهم بعصروا المي للخارج

Scanned with CamScanner

MYASTHENIA GRAVIS



Scanned with CamScanner

Myasthenia Gravis

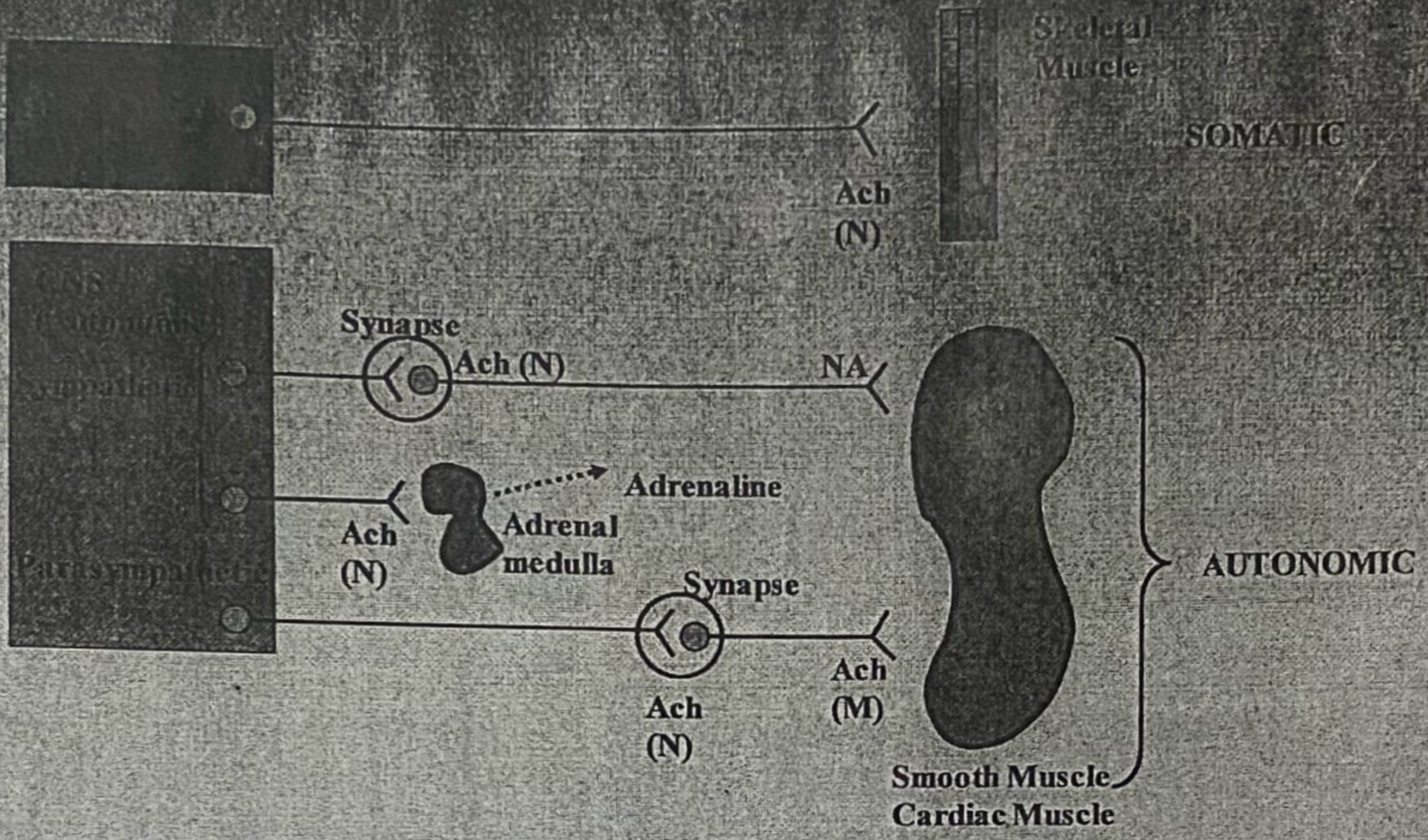
Disease of Neuromuscular Junction

Features

(1) Drooping of eyelids
(2) Weakness in arms legs
(3) Change of Voice
(4) Swalllowing Difficulty

Scanned with CamScanner

Peripheral nervous system



©1

Scanned with CamScanner