وميلتكم ريماس الشوابكه

Patrick

An Introduction to Medicinal Chemistry 3/e

Chapter 19

CHOLINERGICS, ANTICHOLINERGICS & ANTICHOLINESTERASES

Part 3: Cholinergics & anticholinesterases

هاد الشابتر وجاهز
أول ريكورد شرحت الشابتر لحد صفحة ١٧٠
تاني ريكورد عملت مراجعة لبداية الشابتر ولغيت الشابتر
©1
الجديد من دقيقة 28

Contents

* الـ antagonist ← atropin
بس يعني لسه معي تسمم بالـ atropin
بدي ارفع Ach حتى اعاكس عمله
كيف برفع Ach ؟؟

يعطي anti acetylCholinestera (1) inhibtor.

→ acetylcholinagonist
→ acetycholinantagonist.
→ acetycholinestrase inhibtor
يعطيني
acetylcholinagonist.

[30 slides]

* الـ (Alzheimer) بنعطيهم أدوية بترفع Ach في دماغ المريض

©1

X ـ سلس الرابطه ester في Ach ، بفيب هو بعاكس عمل Ach

* لنفترض انه خلال عملية التنفس عضلات القفص الصدري كلها عضلات ملساء يجب ان تنقبض ، بس تنقبض (انقباض وارتخاء) عايضبر يضل انقباض يموت الانسان

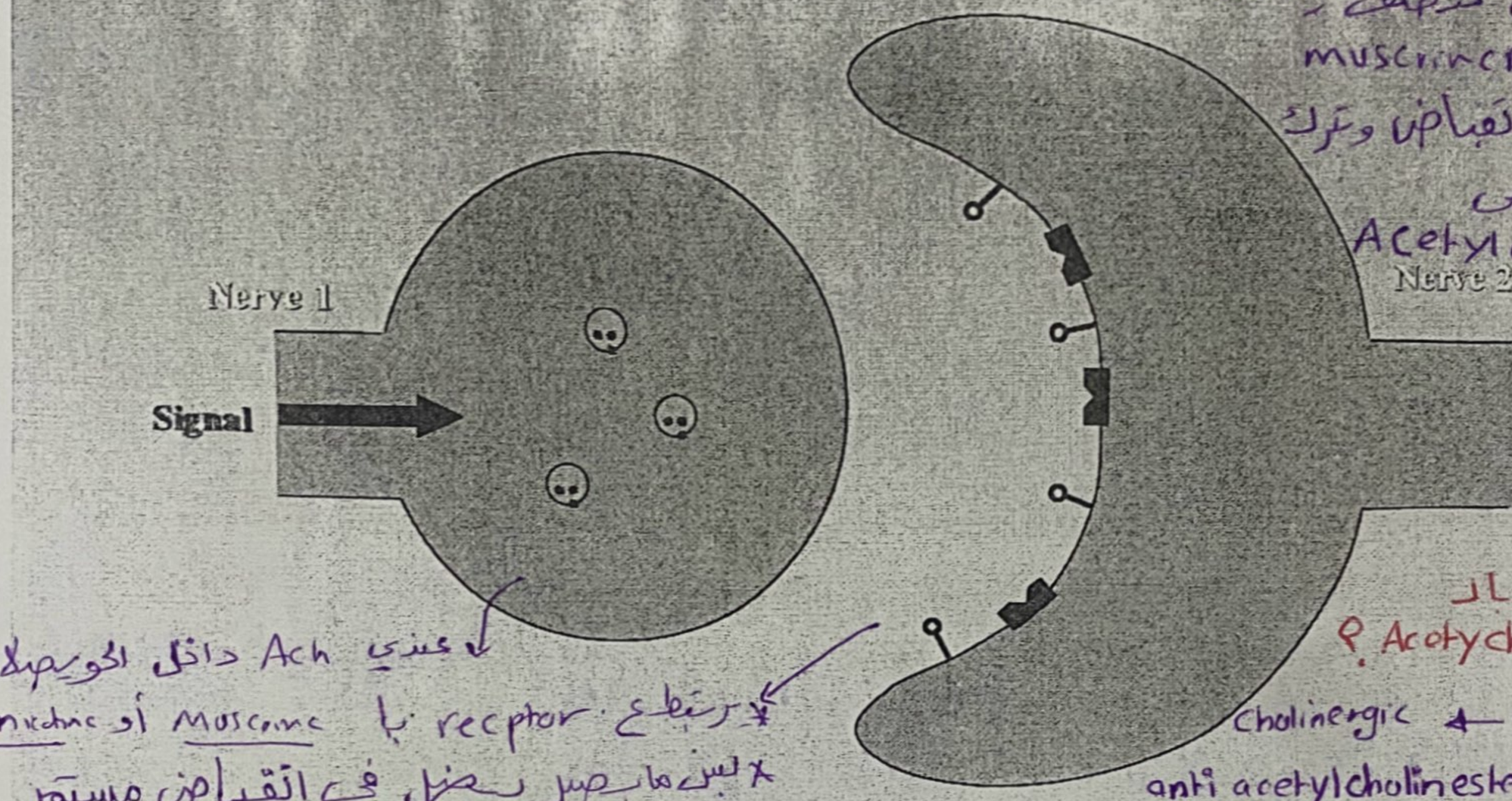
كيف يصير انقباض وارتخاء؟

ال Ach منطلق بيفعل مع muscarinic receptor وبصير انقباض وبترك وبروح على Acetylcholine estr... بالرتعي

14. Acetylcholinesterase

14.1 Role

- Hydrolysis and deactivation of acetylcholine
- Prevents acetylcholine reactivating receptor



عندي Ach داخل الكوليرجك nicotinic او Muscarine بـ receptor يرتبط

* بس هايضبر يضل في انقباض مستمر

acetylcholinestrase ← Ach بتنقل حتى تتكسر بواسطة acetylcholinestrase

acid + alcohol ← (ester bond) ↓ بتكسر ال

طيب اذا فش نقض لـ Acetylcholinestrase؟

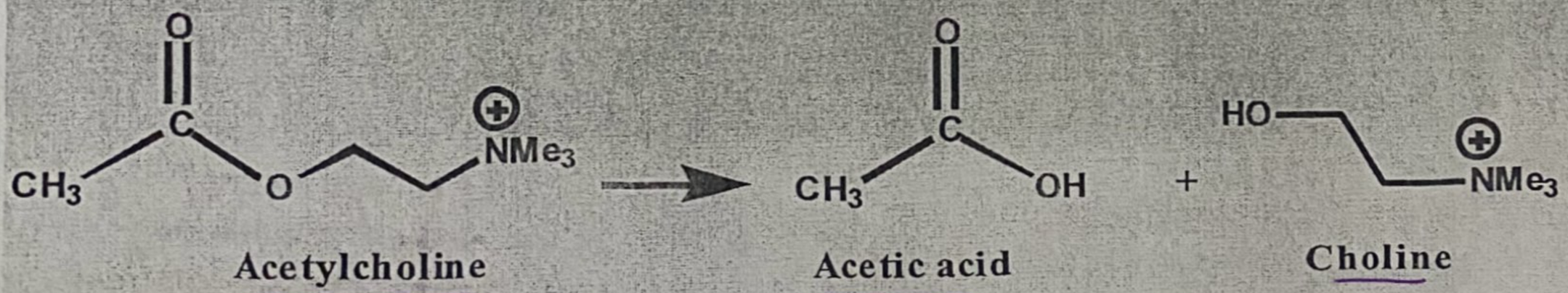
① بوطي cholinergic ← agonist

② او بوطي anti acetylcholinesterase ↓

لانه بيرفع الـ (Ach) ©1

14. Acetylcholinesterase

14.2 Hydrolysis reaction catalysed



Acetylcholine — Acetic acid — Choline

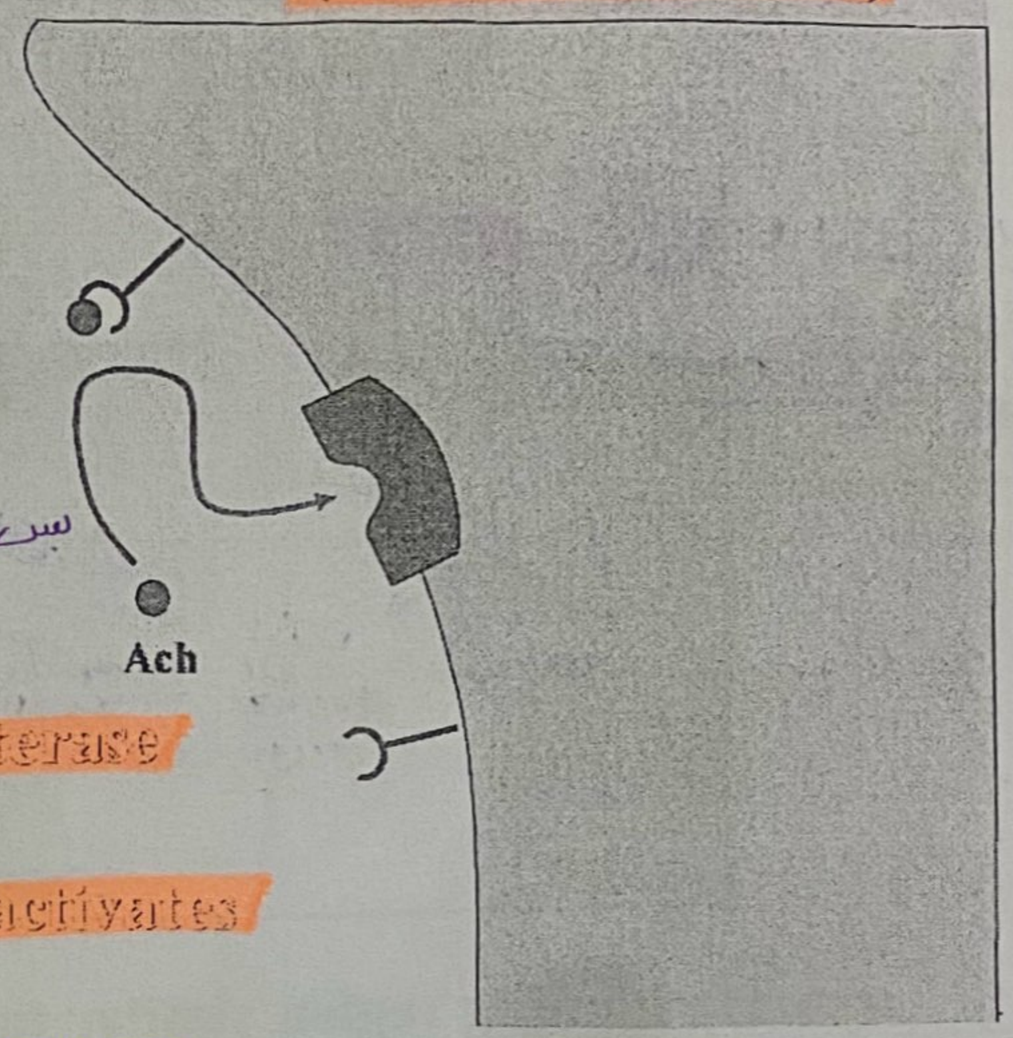
active — inactive

(Mechanism of inhibition → acetylcholinestrase) هون بدو-حكيك عن

14. Acetylcholinesterase

14.3 Effect of Inhibition

- Enzyme inhibitor (Anticholinesterase)



(1) Inhibitor blocks acetylcholinesterase
(2) Ach is unable to bind
(3) Ach returns to receptor and reactivates it
(4) Enzyme inhibitor has the (same) effect as a cholinergic agonist

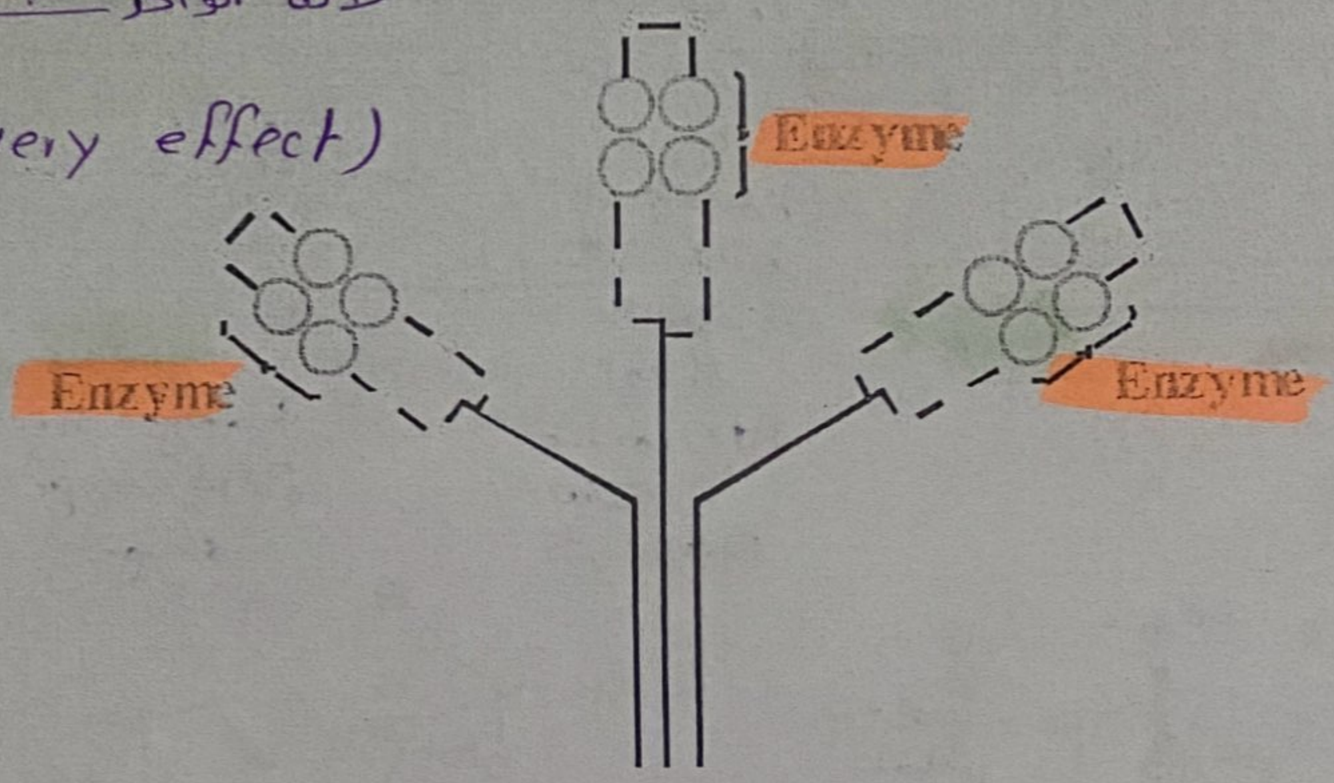
Nerve 2
©1

14. Acetylcholinesterase

14.4 Structure of enzyme complex

لأنها عبارة عن مركب شديد الفعالية
لأنه الواحد بـ ثلاثة.

(its very effect)



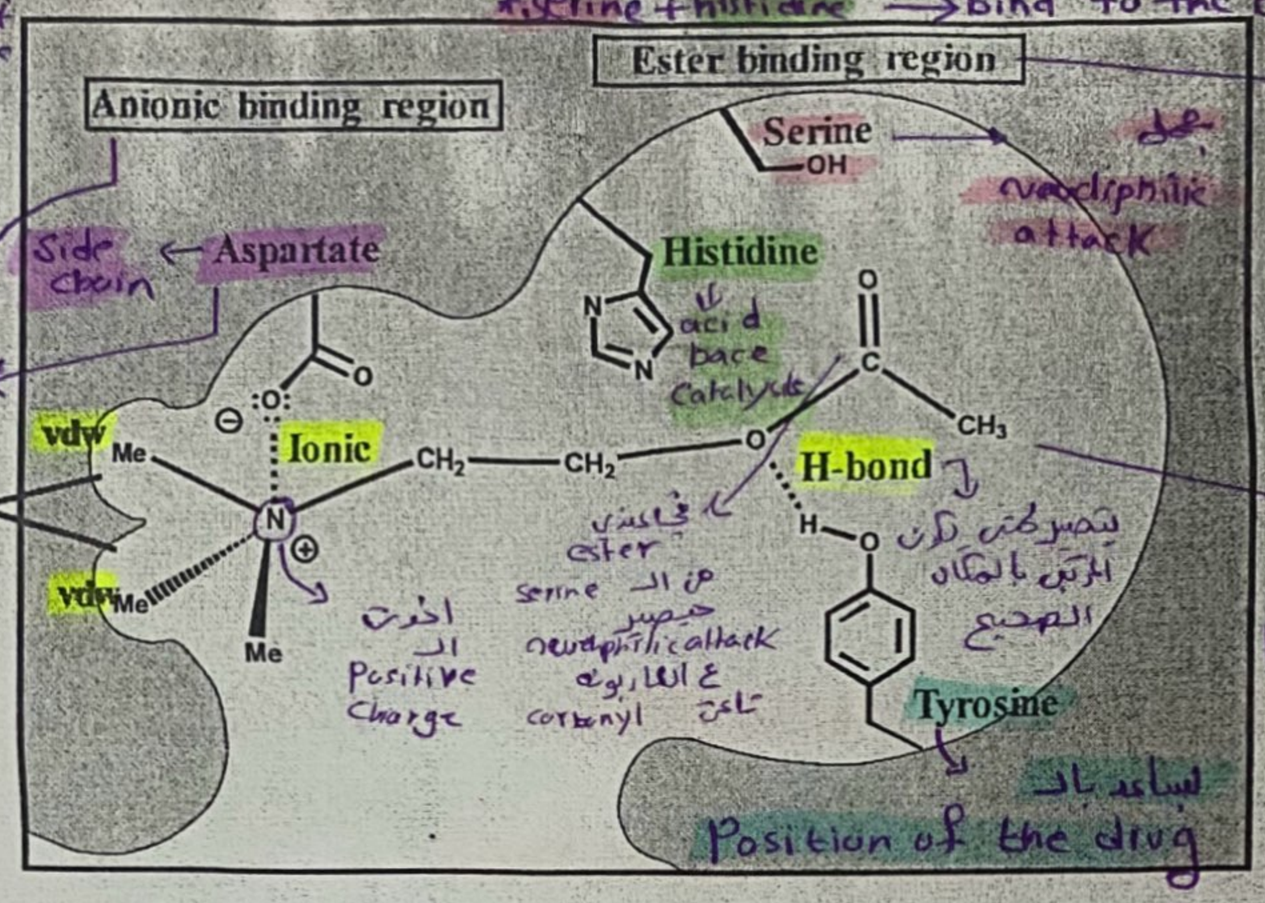
©1

* حكينا وظيفه الـ acetylcholinestrase انه هو يكسر الرابطه الاستريه (ester)
* لكن لابد انه الـ binding bocket يتكون واسعة حتى يتمط المركب ويتجهز لتكسير.

14. Acetylcholinesterase

* ح يجي سؤال بالامتحان "وظيفة الـ binding bocket" كن واعي

14.5 Active site - binding interactions



Tyrosine/Serine
Histidine/Aspartate
a.a الـ Side Chaine هم الـ

* Serine + histidine → bind to the ester

الـ anionic binding region لمنطقه اللي فيها "aspartate"

يتفاعل مع positive negative interaction

cation تابع الـ nitrogen

hydrophobic pockets

الـ ester اللي فيها Serine و Histidine

methyl group الـ تدخل جوا الـ Hydrophobic Bocket لانه الـ methyl والكاربون يكونوا Hydrophobic

- **Anionic binding region similar to cholinergic receptor site**
- **Binding and induced fit strains Ach and weakens bonds**
- **Molecule positioned for reaction with His and Ser** ©1

زي ما حكيت بدايه لتثبيت الـ binding bocket يتمط المركب

يؤدي هاد الشد الى الضعف الروابط

ح نكمل عنه بصفحه 169

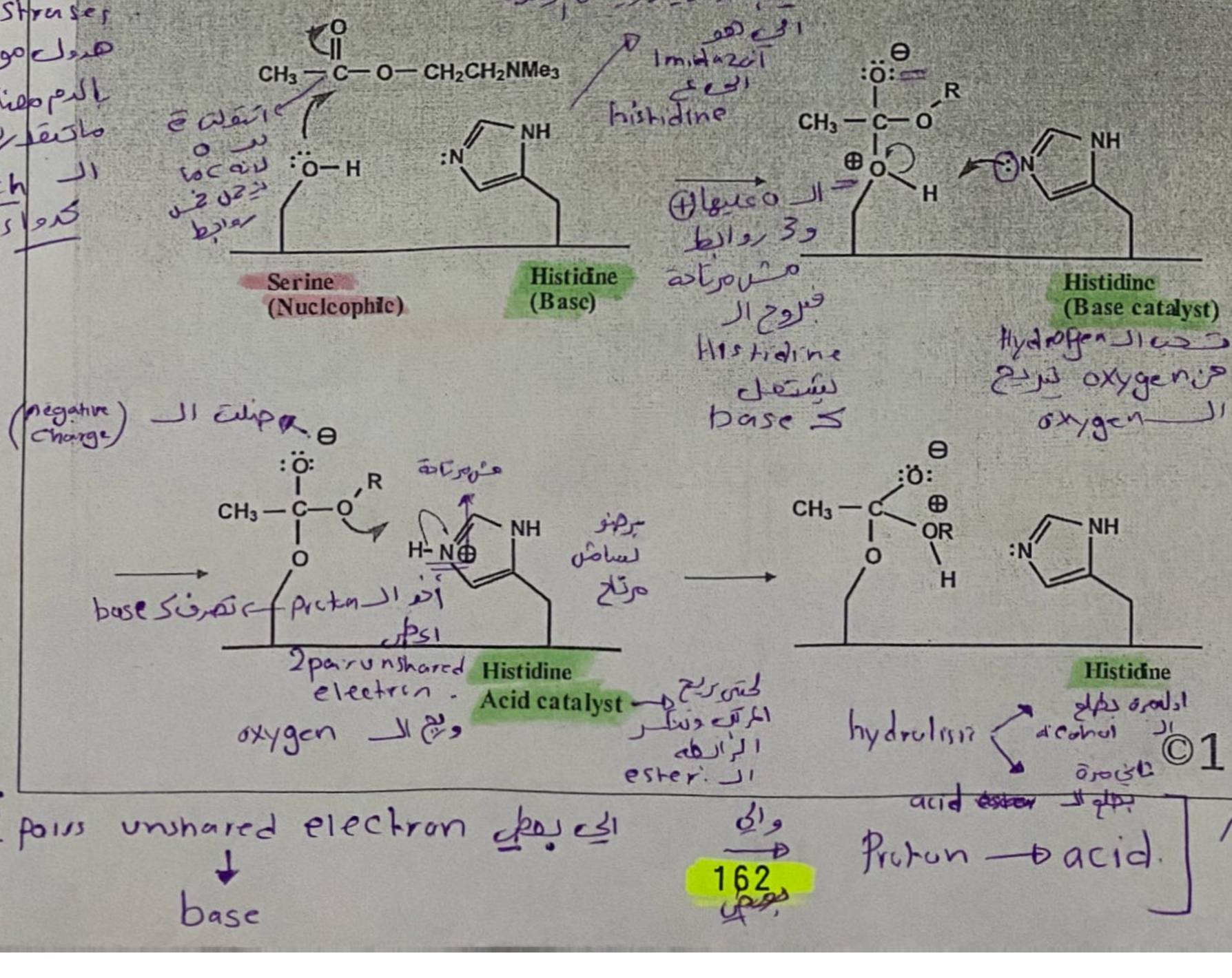
* غاز Sarin هو من الغازات السامة المحرمة دولياً تاكربه، وعند استنشاقه تشنجات للعضلات، يؤدي الى اختناق، العلاج يعطوا Cholinergic drug.

دقيقه 29

14.6 Active site - Mechanism of catalysis

esterase هدول موجود بالدم هناتو ماتتقفل بعطي الـ Ach كدواء

الي بأخذ الهيدروجينات لزيادة الـ



Imidazol الي هو الـ histidine

الـ O عليها ⊕ وح روابط مشمرتاحة فبروح الـ Histidine بيشتغل base كـ

الي بيشتغلوا به:
Serine → Nuclophile
Hisidine → Base/acid catalyst

(negative charge) الـ Ellip

مشحونة

يرجعو لمكانن مرتاح

base كتصرف كـ — Proton الي اخذ

2pair unshared electron. oxygen

oxygen الـ وبيح

Histidine Acid catalyst → حتى يريح الشرك وتكسر الرابطه الـ ester.

hydrolisis → alcohol الي بيطلع

acid ester بيطلع الـ ثانية

©1

لتكون الـ oxygen مرتاحة تحتاج لـ 2 الكترون
2pairs unshared electrons

لتكون الـ nitrogen مرتاحة تحتاج 3 روابط
1 pairs unshared elect

Note

[2 pairs unshared electron الي بعطي → base
والي بعطي Proton → acid.]

سلايد الثاني من صفحه 162 هاي لفكرة بس ! اذا ما فهمتوا ع السلايد اذا معجوقة لا سمح الله 😂

* يعمل الـ Serine ← nucleophilic attack
وبروح يربط الـ Ach بالـ (binding pocket)
بيجي الـ Histidine فيه Imidazol ← acid / base

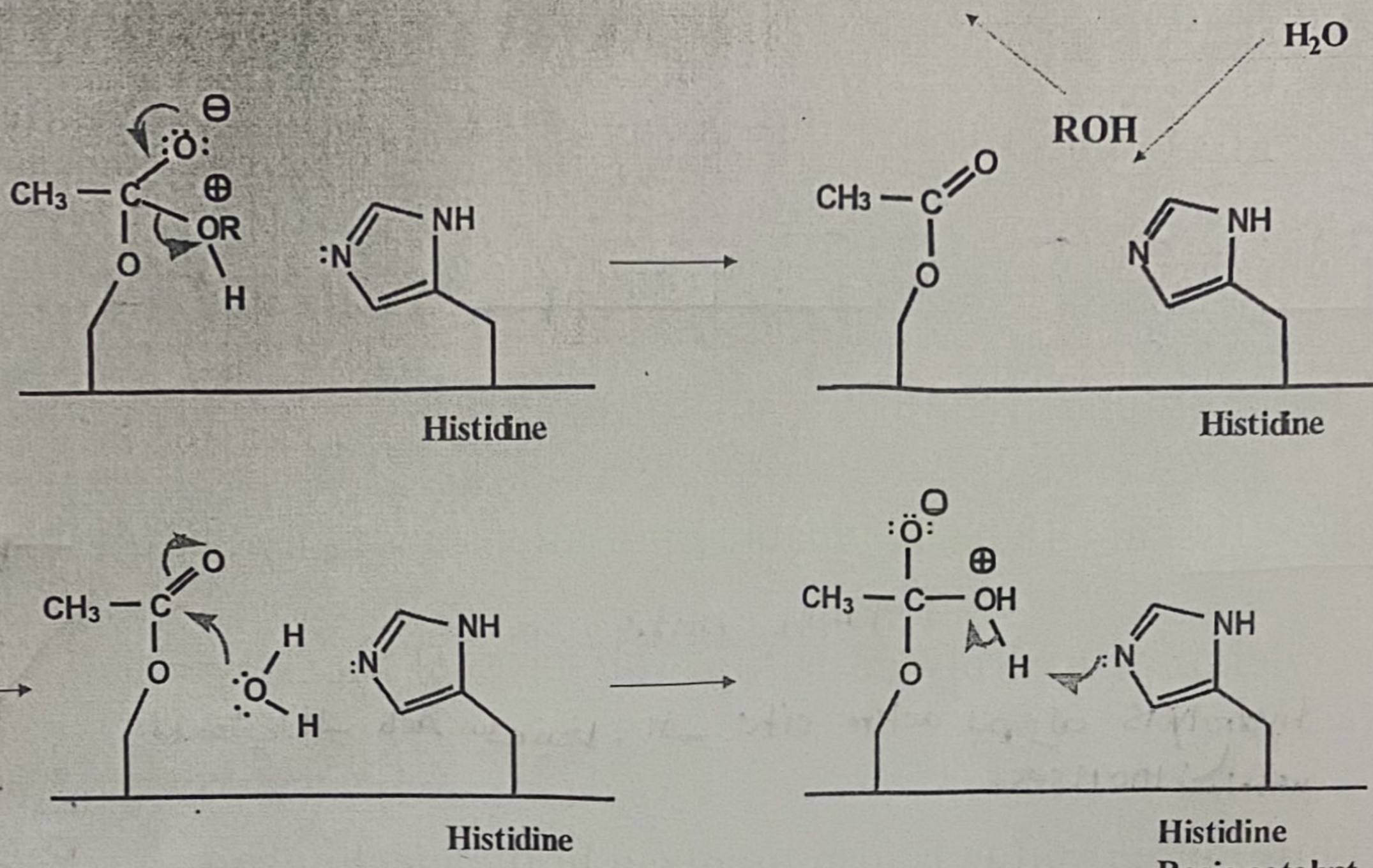
لسا لفاية الان بالترتيب مربوط بس شلا مرتاح فرح نتجلل
الـ Hydrolysis بيطلع أول شي الـ alcohol
ثاني شي الـ acid

(المهم 😂) وكمان في سؤال بالامتحان على هدول،

* Aspartate → nitrogen الـ تاع الـ cation مع (positive negative interaction) حيدفع لـ
* Serine → nucleophilic attack
* Tyrosine → Position of the drug بساعد بالـ
* Histidine → acid / base catalyst.
* Serine + Histidine → bind to the ester.

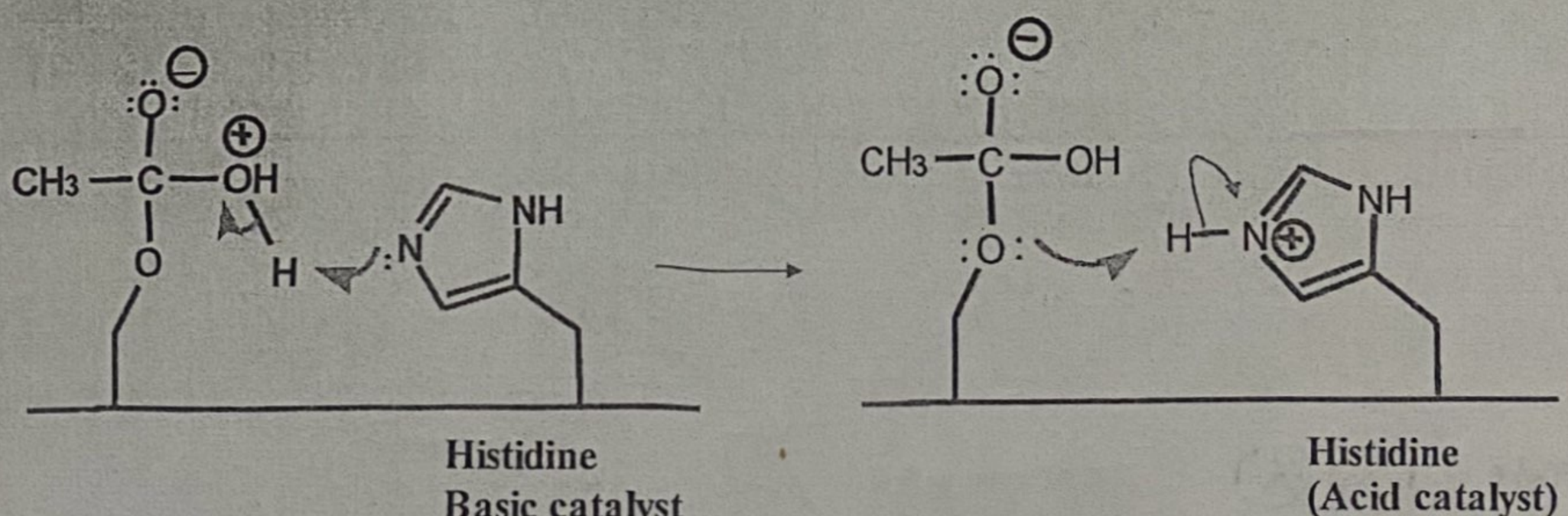
14. Acetylcholinesterase

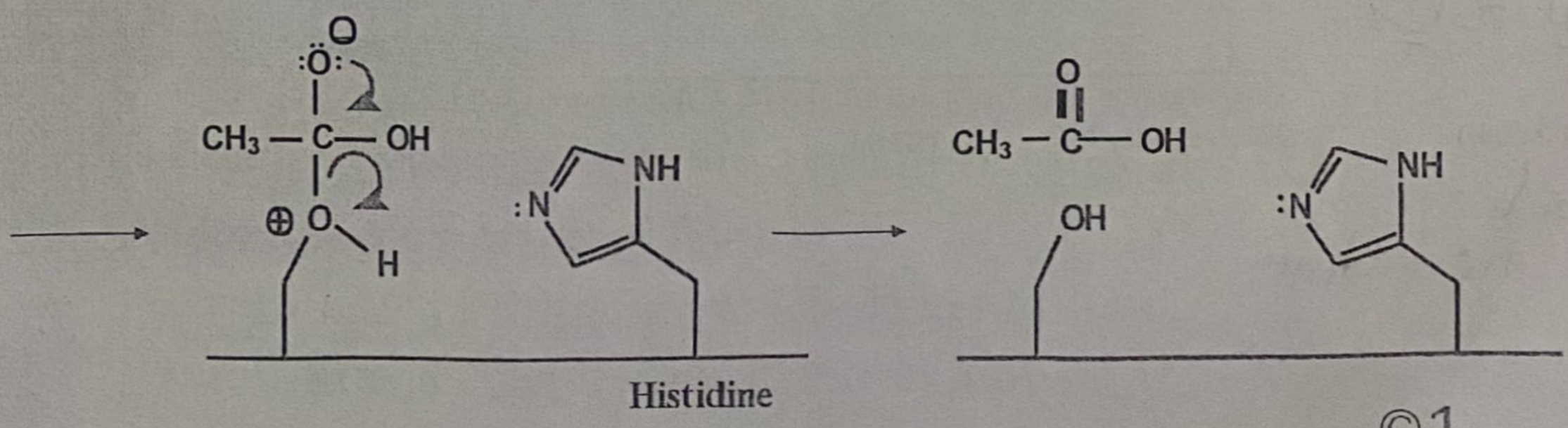
14.6 Active site - Mechanism of catalysis



14. Acetylcholinesterase

14.6 Active site - Mechanism of catalysis





©1

14. Acetylcholinesterase

- Serine and water are poor nucleophiles
- Mechanism is aided by histidine acting as a basic catalyst
- Choline and serine are poor leaving groups

Leaving gronps are aided by histidine acting as an acid catalyst

Very efficient - 100×10^6 faster than uncatalysed hydrolysis

Acetylcholine hydrolysed within 100 μsecs of reaching active site

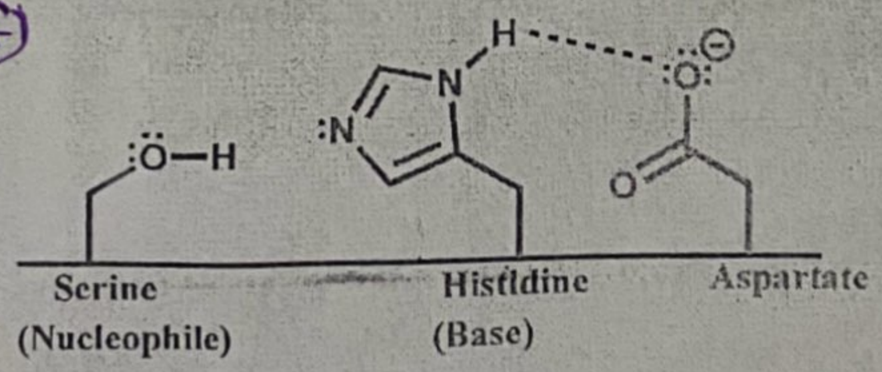
A glutamate residue is also involved in the mechanism

©1

14. Acetylcholinesterase

The catalytic triad Extra Information

- An aspartate residue interacts with the imidazole ring of histidine to orientate and activate it



©1

* بعد ما فهمنا الـ acetylcholinestrases وطريقه عمله منيجي نهاد

* لحظ معايا انه acetylcholinestrases لازم يتكسر عند انتهاء عمله
و لا جهك العضلات المتساءم متزودة باحنا ماعندنا هاد لاشيا

15. Anticholinesterases

العضلات المتساءم = عضلات الرحم / عضلات تنفسية / عضلات GIT
هنن العضلات عم يحطلن بالقنوات الدوائية .

- حكينا فوق العضلات محطة بالقنوات الدوائية anti cholinergic بجملة .

- Inhibitors of acetylcholinesterase enzyme
- Block hydrolysis of acetylcholine
- Acetylcholine is able to reactivate cholinergic receptor
- Same effect as a (cholinergic agonist)

صحة وهكيا من بدايه العلاقة طلعوه .

inhibitacetyl cholinesterase يلي بدنه

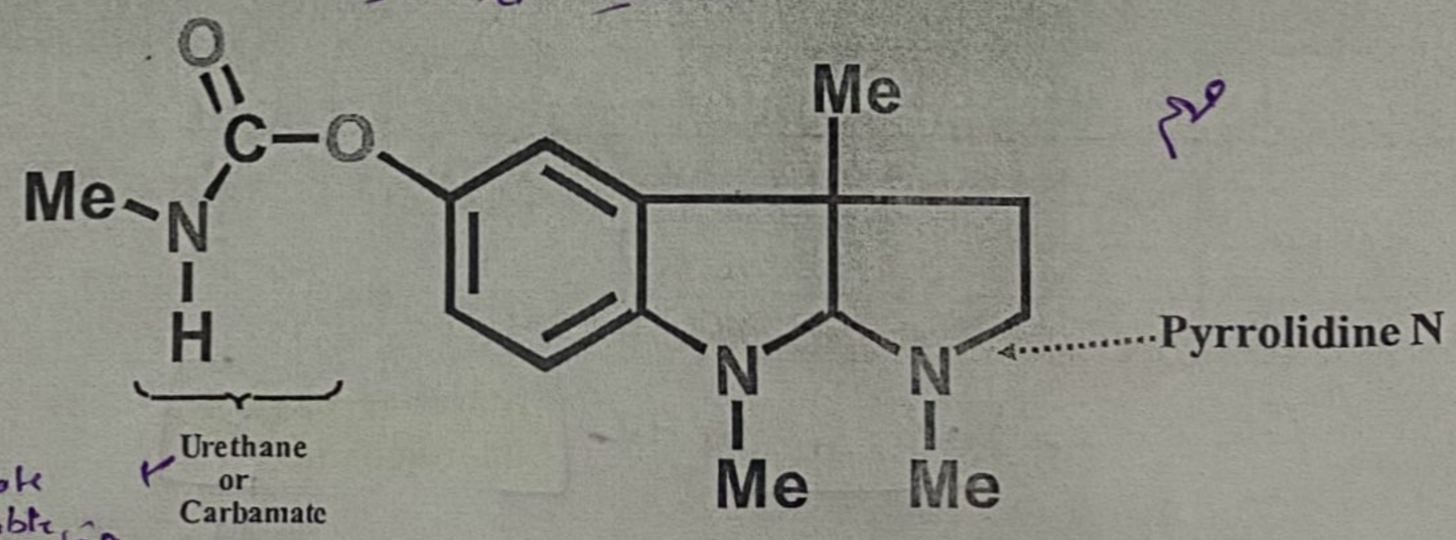
15. Anticholinesterases

antidote → atropine.

15.1 Physostigmine

acetylcholinestrases حيني هاد اح يدخل على binding bacret بال وبقعد هناك ,
لانه عليه VdW أكتر

مادة طبيعية



صح

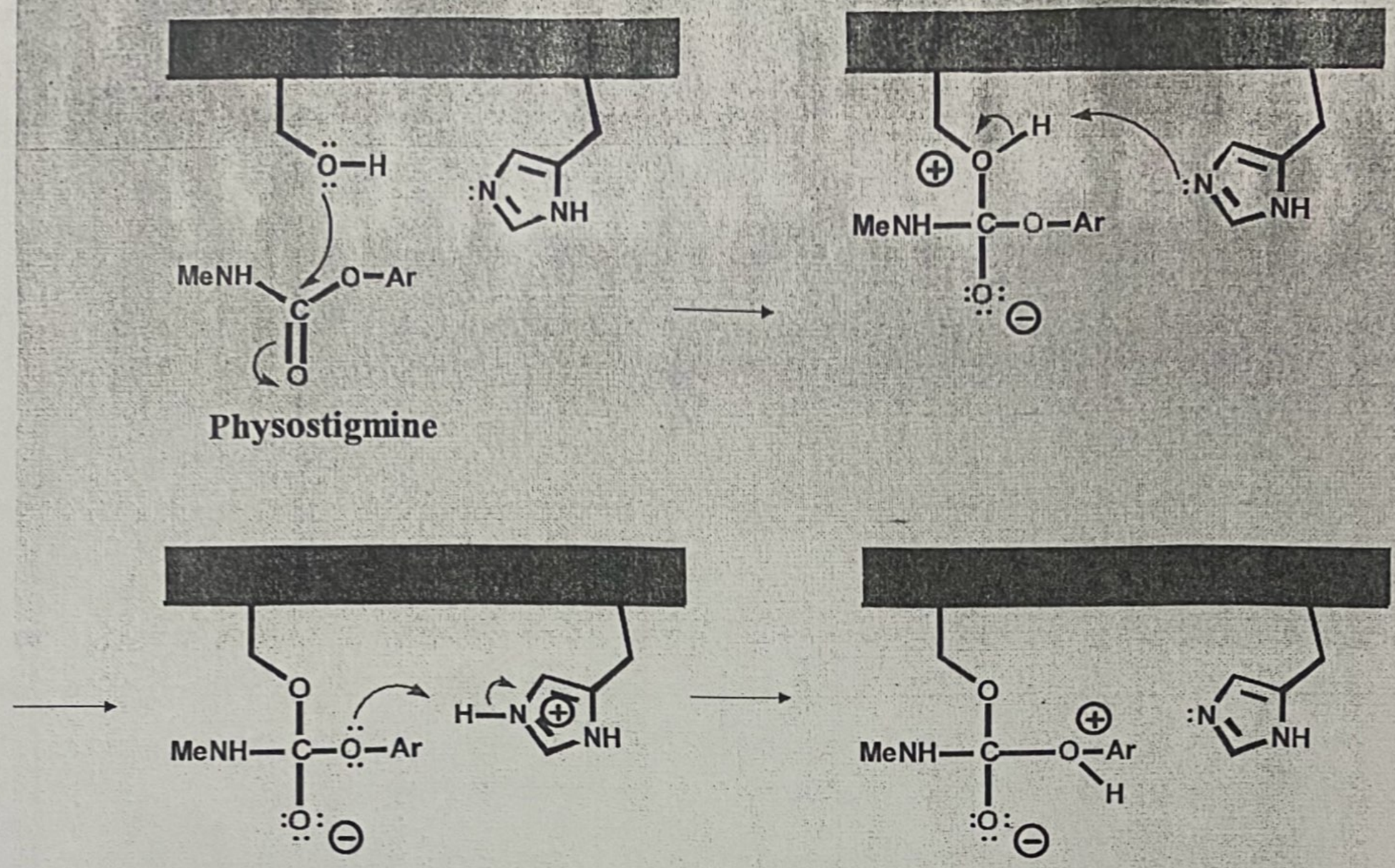
* سنبه تركيبه الـ Ach أكتر بس عنده aromtic ring
* داعماً الـ inhibitor عنده VdW أكتر

Mole Stable فقادمة عليك عن Serine.

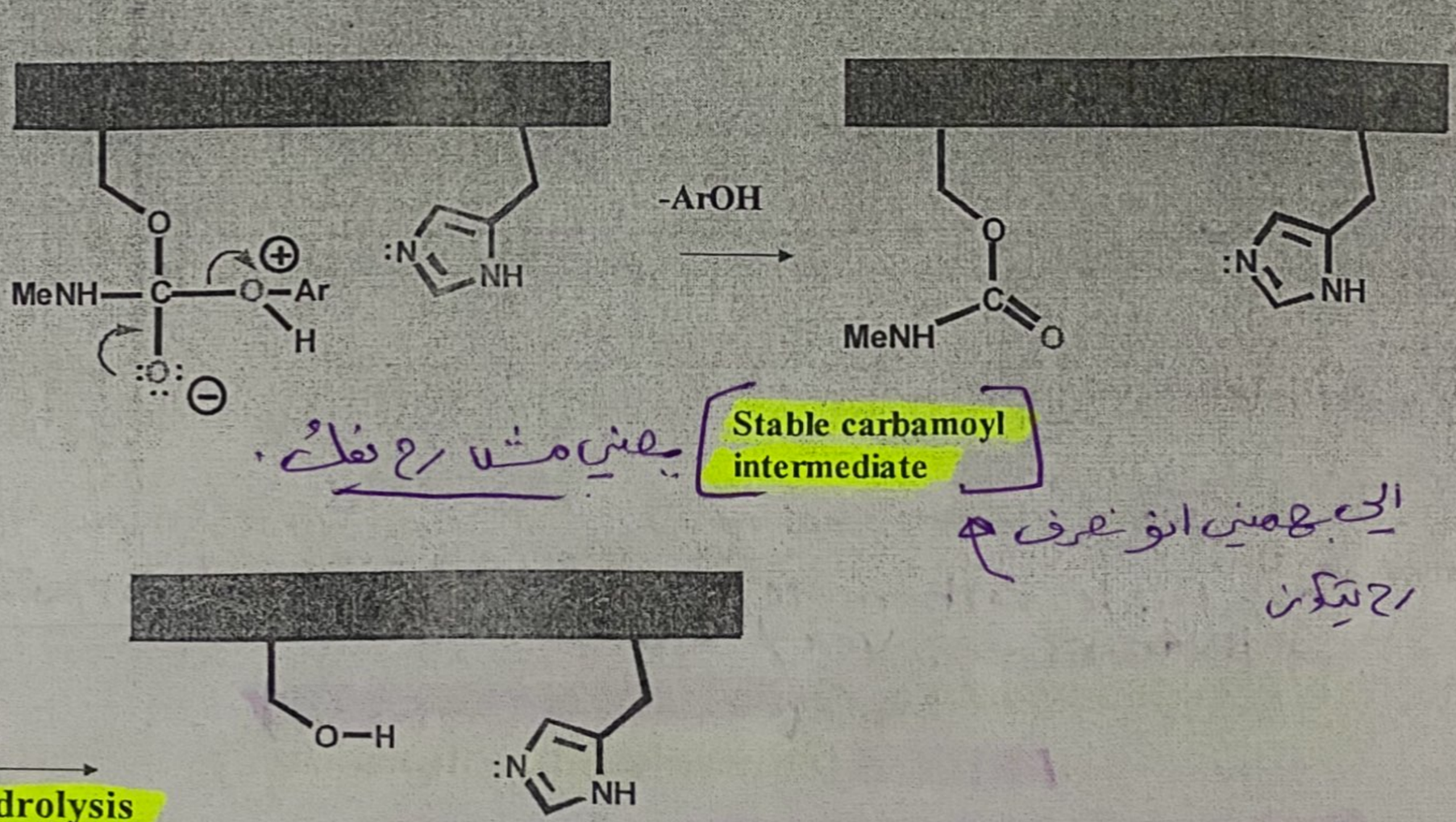
(صح) * Stable carbamate intermidate. (حيني مشارح فيك)
* Hydrolis → very slow.

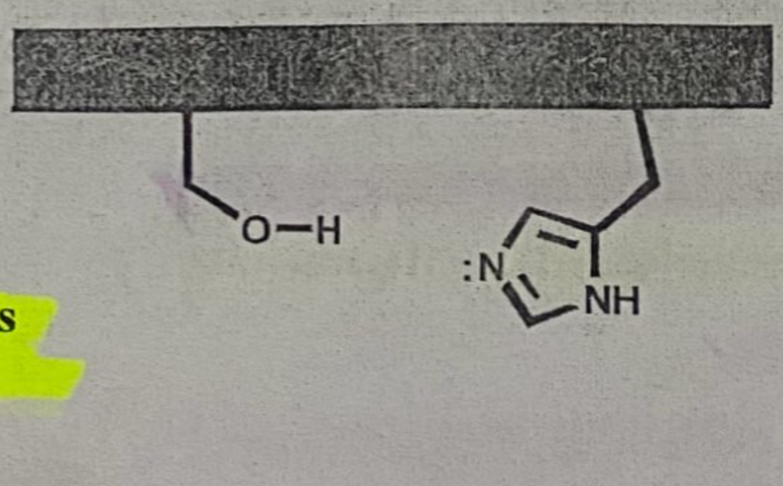
- Natural product from the (African calabar bean)
- Carbamate is essential (equivalent to ester of Ach)
- Aromatic ring is important
- Pyrrolidine N is important (ionised at blood pH)
- Pyrrolidine N is equivalent to the quaternary nitrogen of Ach

15.2 Mechanism of action



15.2 Mechanism of action



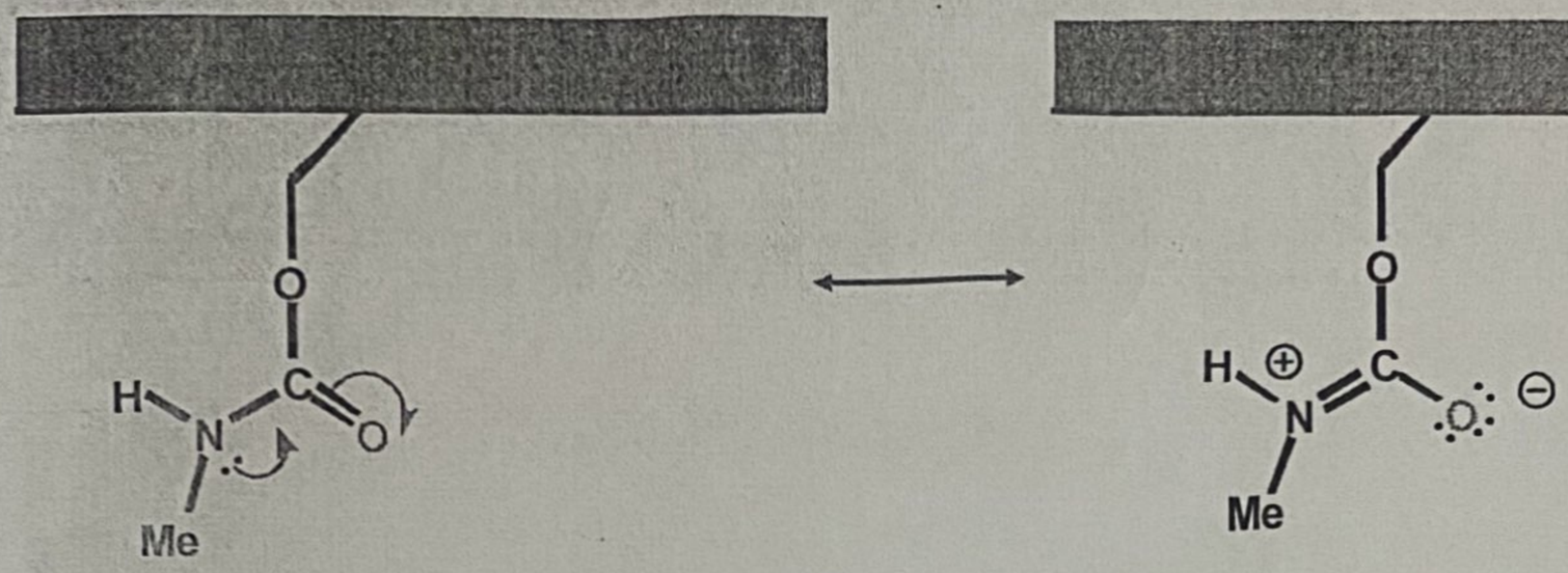


Rate of hydrolysis slower by 40×10^6

مقارنة بال hydrolysis of Ach.

©1

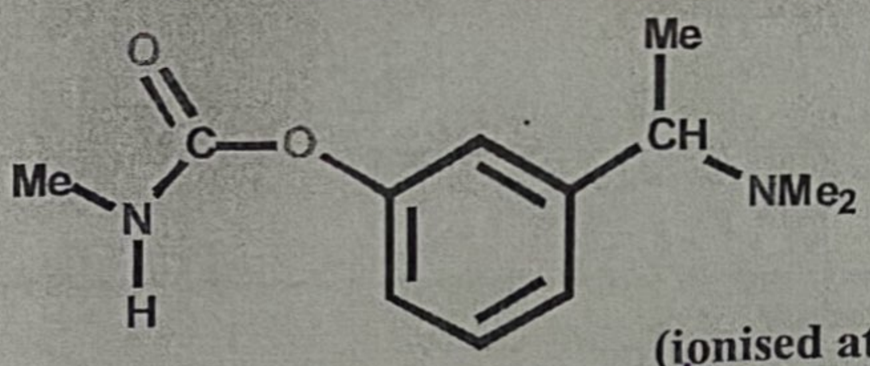
15.2 Mechanism of action



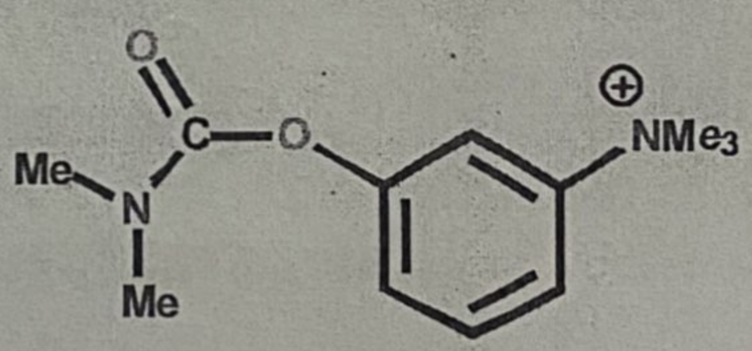
Carbonyl group 'deactivated'

©1

15.3 Physostigmine analogues



(ionised at blood pH)



Miotine

1. Simplified analogue
2. Susceptible to hydrolysis
3. Crosses BBB as free base
4. CNS side effects

Neostigmine

1. Fully ionised
2. Cannot cross BBB
3. No CNS side effects
4. More stable to hydrolysis
5. Extra *N*-methyl group increases stability

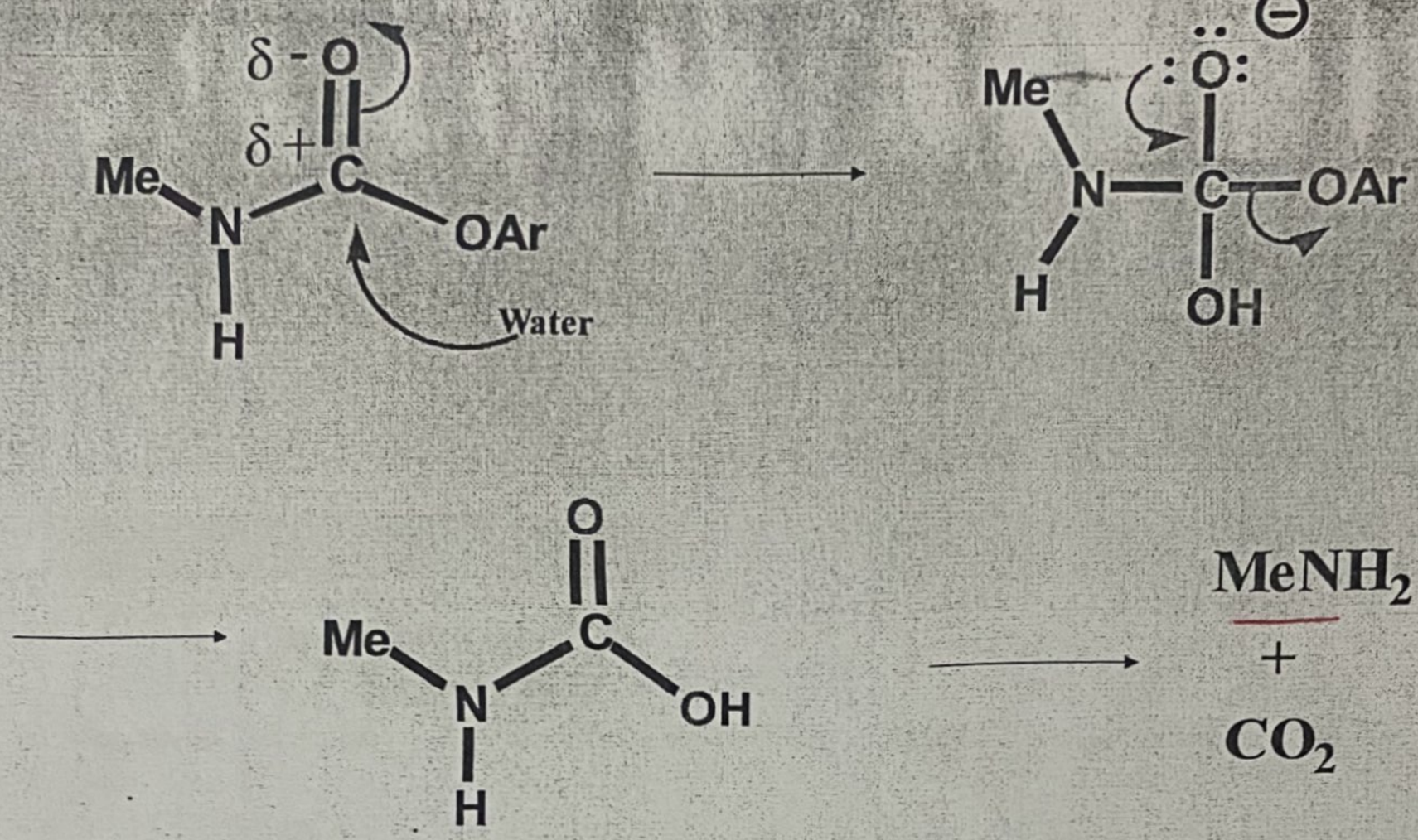
©1

hydrolsis لتم ال طريقتين → ① → water ② → Nucleophilic attack

methylamine + CO_2 وتحلل.

Hydrolysis mechanisms

Possible mechanism 1

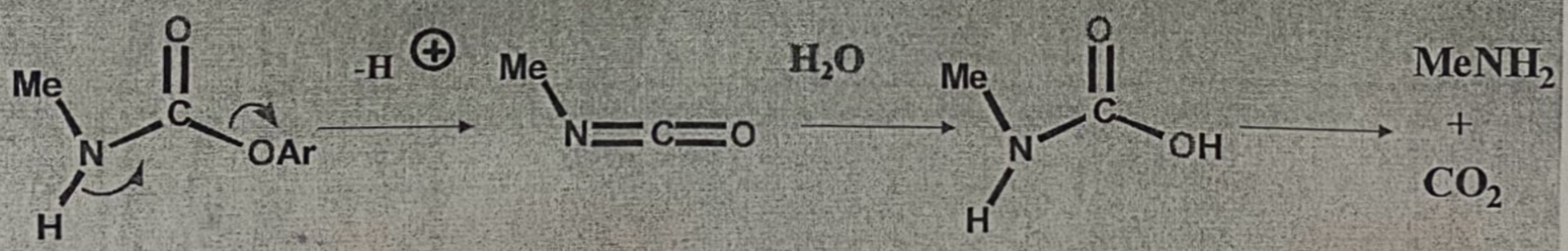


©1

Hydrolysis mechanisms

Possible mechanism 2

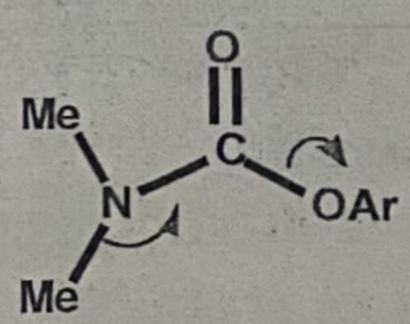
المركب يتحلل → hydrolsis.



* يكون عن طريق catalyst hydroysis.

Too reactive

Compare:



-Me ⊕ → No hydrolysis

©1

reversible

* كل كي دستاهم
ومباح ويستخدمهم كـ ادوية .

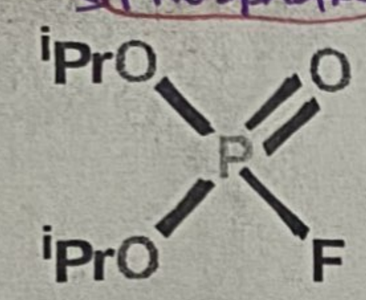
15.4 Organophosphates

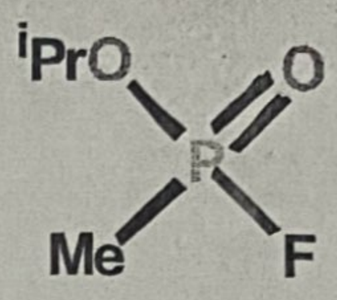
a) Nerve gases

يدل على ester و Phosphate

هاد (irreversible acetylcholinesterase inhibitors)
(دهاي عبارة عن سموم)

Phosphate group تربط ال *
بتعمل inactivate لـ acetylcholinesterase





Dyflos
(Diisopropyl fluorophosphonate)

Sarin

هو غاز السارين استخدمته ـ8
القوات السورية
في الحرب في ريف دمشق
والهجوم على خان شيخون
هو كان هجوم جوي بالسلاح
الكيميائي

تم تطويرها بالحرب العالمية الثانية .

Agents developed in World War 2

Agents irreversibly inhibit acetylcholinesterase

Permanent activation of cholinergic receptors by Ach

Results in death

احنا ما بنقاي عن دواء احنا بنقاي عن مركب سام

بطل الـ Ach فضل حد عصبي مشتمر

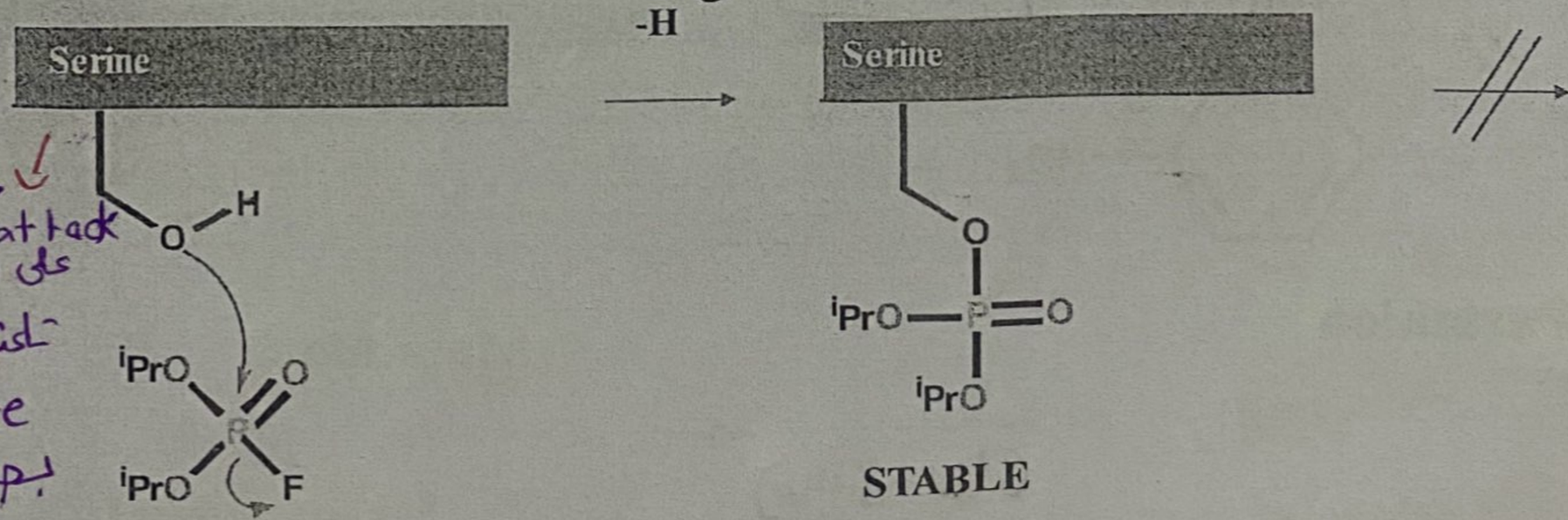
اذا ما اخد الـ antidote مباشرة بودي للوفاة .

* عند استخدام هاد الغاز تتأثر العضلات الملساء اللي الها دخل بالنفس بتعمل irreversibly وبتوقف انه الـ acetylcholine يضل اثره فعال فبصير حد العضلات بدون ارتخاء فبتالي بتوقف تنفس المريض الى استنشق غاز Sarin

©1

15.4 Organophosphates

b) Mechanism of action



ج بتعمل Nucleophilic attack على الـ Phosphate الـ

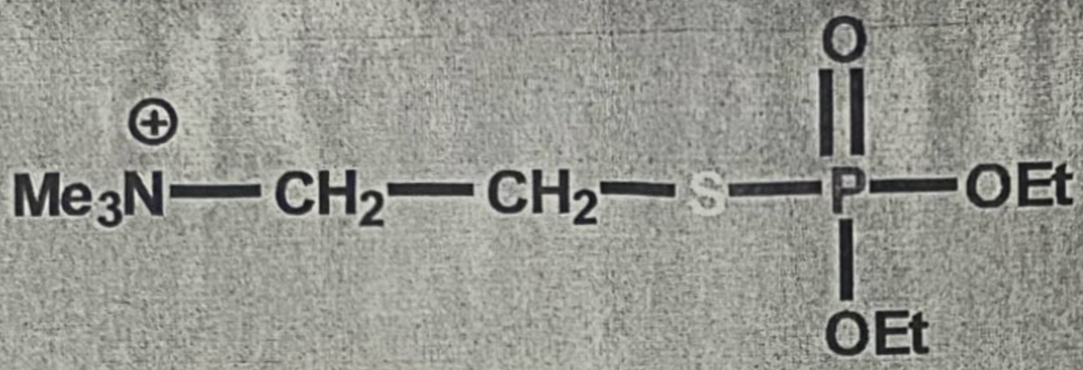
Phosphonate (Stable interaction) بصير بين Serine و الـ Phosphonate.

Irreversible phosphorylation
P-O bond very stable

©1

15.4 Organophosphates

e) Medicinal organophosphate

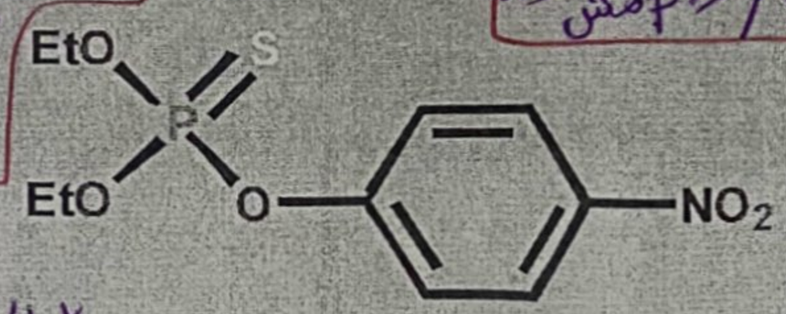


Ecothiopate

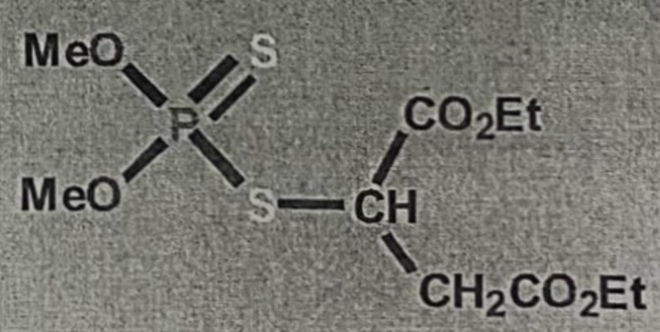
- Used to treat glaucoma
- Topical application
- Quaternary N is added to improve binding interactions
- Results in better selectivity and lower, safer doses

15.4 Organophosphates

d) Organophosphates as insecticides



Parathion



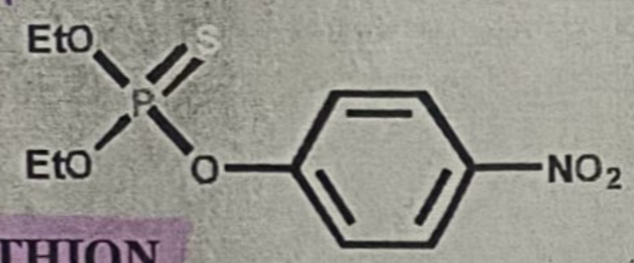
Malathion

- Relatively harmless to mammals
- Agents act as prodrugs in insects
- Metabolised by insects to prodnce a toxic metabolite

15.4 Organophosphates

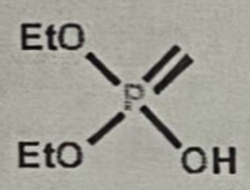
d) Organophosphates as insecticides

MAMMALS



PARATHION
(Inactive Prodrug)

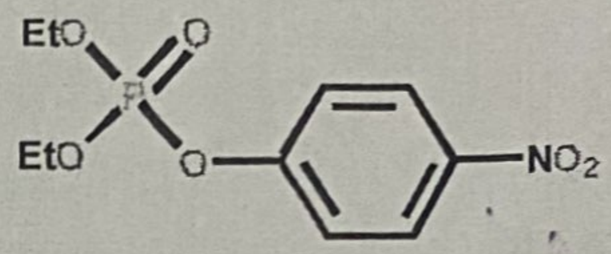
↓ Mammalian Metabolism



INACTIVE
& excreted

Insect Oxidative desulphurisation

INSECTS



Active drug

↓

Phosphorylates enzyme

↓

DEATH

©1

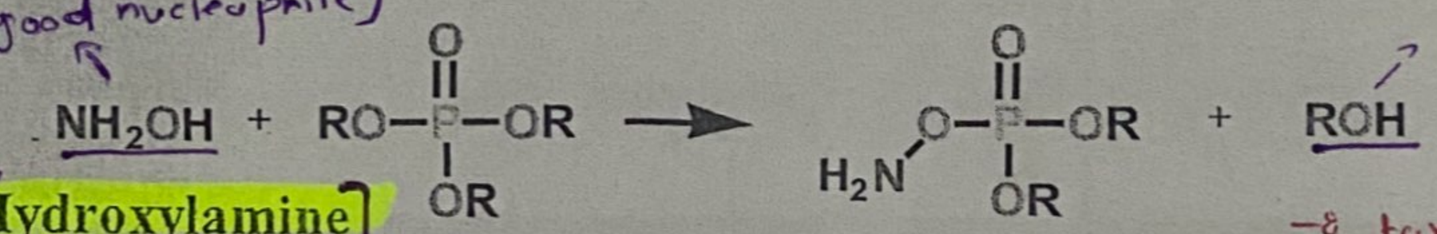
15.4 Organophosphates

e) Design of Organophosphate Antidotes

Strategy

- Strong nucleophile required to cleave strong P-O bond
- Find suitable nucleophile capable of cleaving phosphate esters
- Water is too weak as a nucleophile
- Hydoxylamine is a (stronger nucleophile)

(good nucleophile)



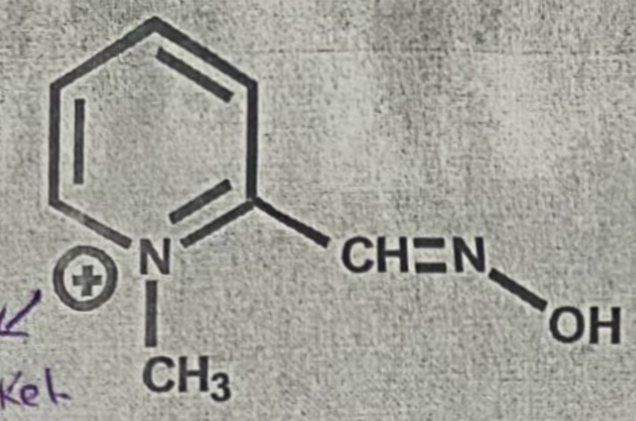
Hydroxylamine

- Hydroxylamine is too toxic for clinical use
- Increase selectivity by increasing binding interactions with active site

©1

15.4 Organophosphates

e) Design of Organophosphate Antidotes

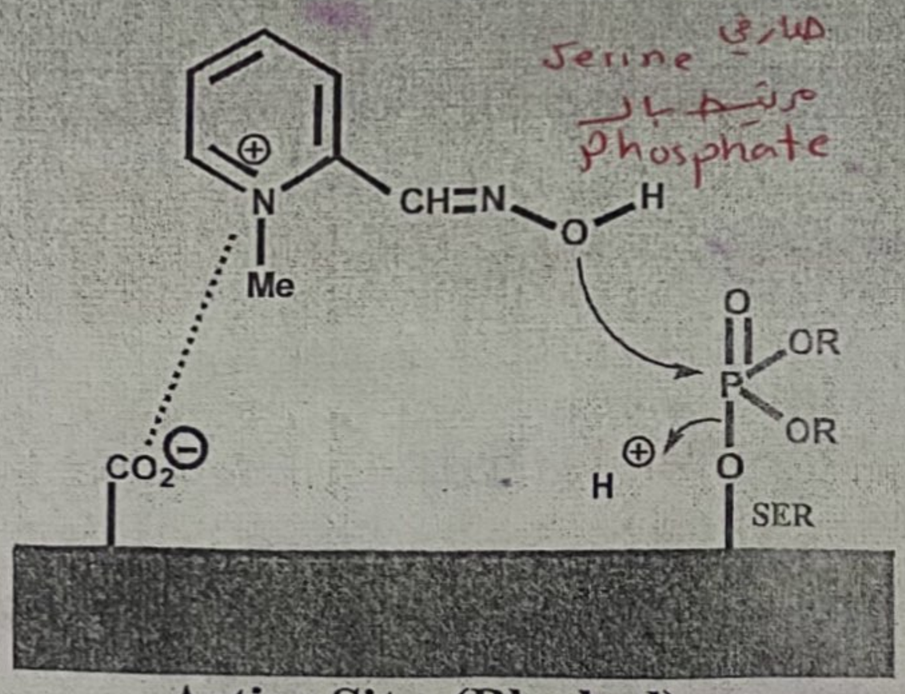


Pralidoxime

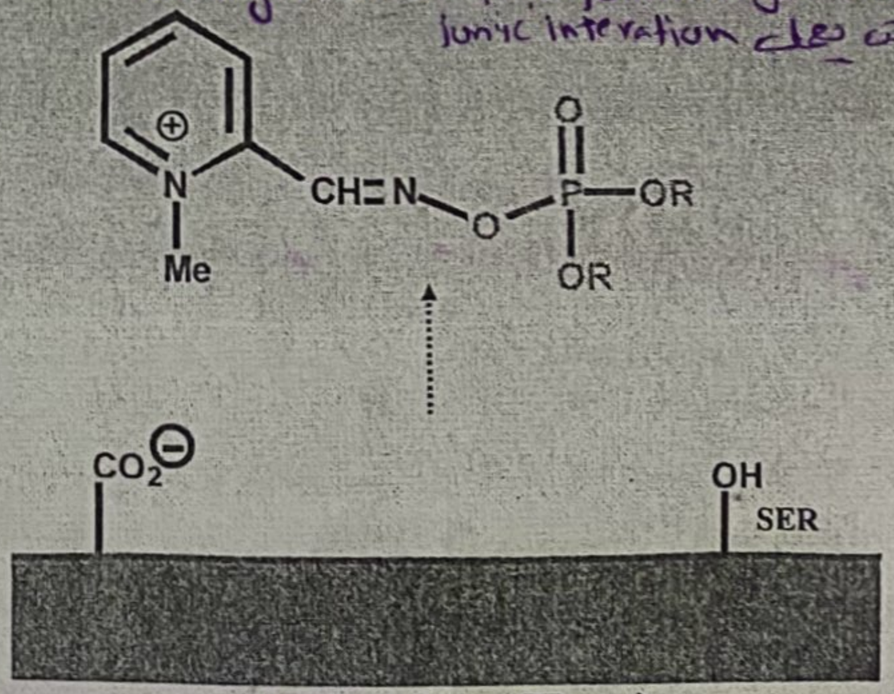
- Quaternary N is added to bind to the anionic region
- Side chain is designed to place the hydroxylamine moiety in the correct position relative to phosphorylated serine
- Pralidoxime 1 million times more effective than hydroxylamine
- Cannot act in CNS due to charge - cannot cross bbb

15.4 Organophosphates

e) Design of Organophosphate Antidotes



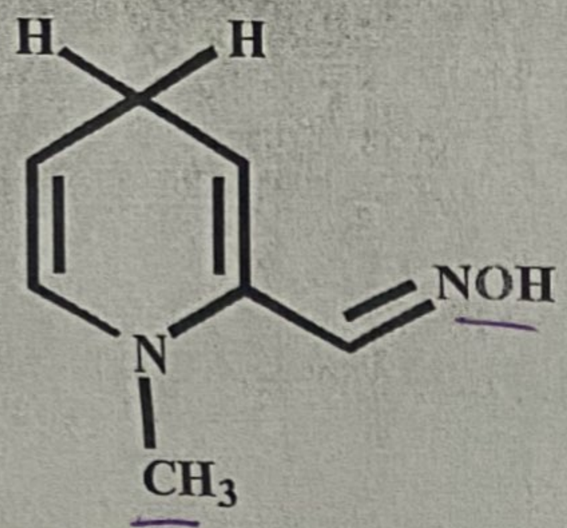
Active Site (Blocked)



Active Site (Free)

15.4 Organophosphates

e) Design of Organophosphate Antidotes



ProPAM

- Prodrug for pralidoxime
- Passes through BBB as free base
- Oxidised in CNS to pralidoxime

©1

15.5 Anticholinesterases as 'Smart Drugs'

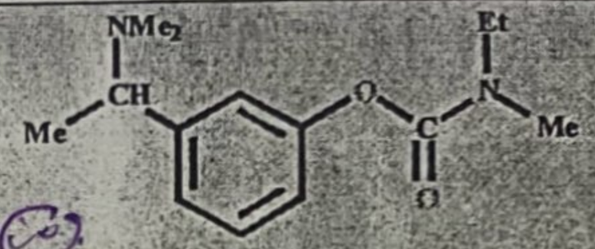
لانها تستخدم لعالج الـ Alzheimer

- Act in CNS
- Must cross blood brain barrier
- Used to treat memory loss in Alzheimers disease
- Alzheimers (causes) deterioration of cholinergic receptors in brain
- Smart drugs inhibit Ach hydrolysis to increase activity at remaining receptors

©1

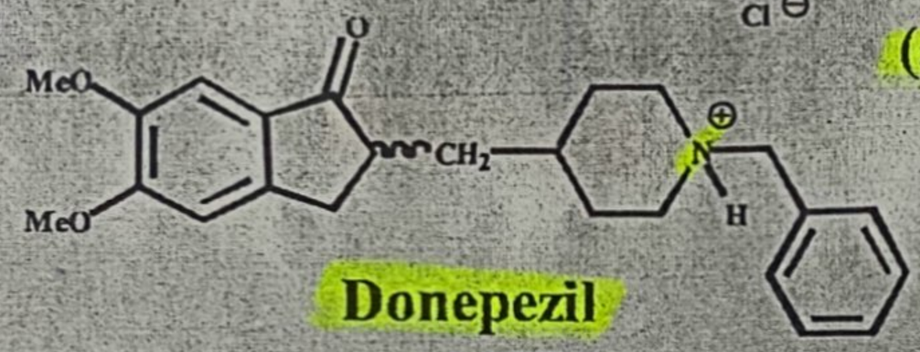
مطلوب حفظ الاسم التجاري

15.5 Anticholinesterases as 'Smart Drugs'

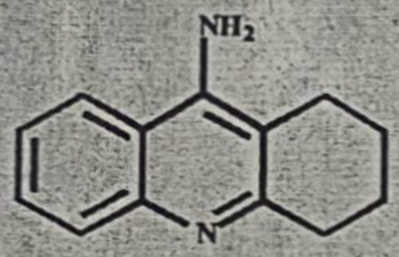


مطلوب الاسم التجاري

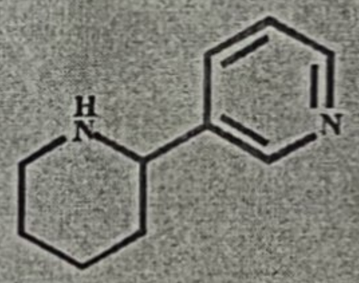
Rivastigmine (Exelon)
(analogue of physostigmine)



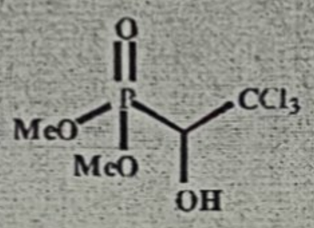
Donepezil



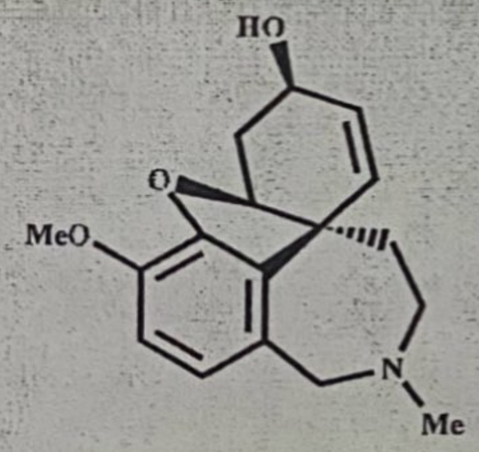
Tacrine (Cognex)
Toxic side effects



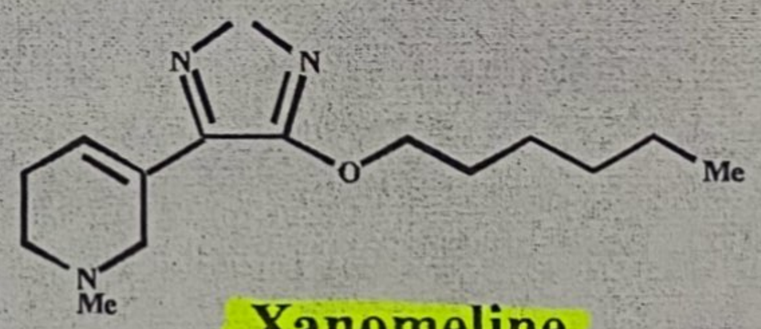
Anabaseine
(ants and marine worms)



Metrifonate
(organophosphate)



Galanthamine
(daffodil and snowdrop bulbs)



Xanomeline