

Studi In Silico, Sintesis, dan Karakterisasi Dibenzil 4-(2-Klorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat sebagai L-Type dan N-Type Calcium Channel Blocker Turunan 1,4-Dihidropiridin Generasi Keempat = In Silico Studies, Synthesis, and Characterization of Dibenzy 4-(2-Chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate as a Fourth Generation 1,4-Dihydropyridine Derivative of L-type and N-type Calcium Channel Blocker

Samuel Christian, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920528851&lokasi=lokal>

Abstrak

Golongan calcium channel blocker (CCB) turunan 1,4-dihidropiridin (DHP) merupakan terapi farmakologis lini pertama dalam hipertensi, dengan bukti efikasi dan profil keamanan yang baik. Obat-obat ini secara selektif menargetkan kanal kalsium tipe L. Namun, terdapat efek samping pada CCB DHP generasi ketiga yang paling sering diresepkan, yaitu amlodipine, berupa aktivasi mekanisme kompensasi homeostasis tubuh dalam meregulasi tekanan darah kembali ke tingkat patologis, serta seringnya terjadi edema perifer. Hal ini dapat menyebabkan penurunan efikasi terapi jangka panjang serta kepatuhan pasien. Pengembangan DHP generasi keempat seperti cilnidipine difokuskan untuk mengurangi kejadian efek samping ini dengan adanya tambahan aksi pada kanal kalsium tipe N. Oleh sebab itu, dapat dirancang analog-analog senyawa baru berdasarkan cilnidipine. Penelitian ini bertujuan untuk merancang dan menguji analog senyawa-senyawa ini dengan metode penambatan molekuler, serta melakukan sintesis dan karakterisasi terhadap salah satu senyawa yang dirancang, yaitu senyawa baru dibenzil 4-(2-klorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat. Penambatan molekuler dilakukan dengan Autodock 4 terhadap makromolekul 6JP5 (tipe L) dan 7VFW (tipe N). Senyawa yang disintesis memiliki nilai G $-9,82$ kkal/mol dan K_i sebesar $63,49$ nM terhadap makromolekul 6JP5, serta memiliki G sebesar $-9,82$ kkal/mol dan K_i sebesar $63,09$ nM terhadap makromolekul 7VFW. Senyawa target disintesis dengan reaksi Hantzsch dengan bantuan microwaveselama 30 menit pada daya 400 W dalam etanol, lalu dipurifikasi dengan kromatografi lapis tipis preparatif, menghasilkan yield sebesar 0,598%. Elusidasi dan karakterisasi terhadap senyawa hasil sintesis dengan 1H dan ^{13}C -NMR, densitometri, LC-MS/MS, dan spektroskopi inframerah telah mengonfirmasi bahwa senyawa hasil sintesis adalah benar merupakan senyawa target.

.....The 1,4-dihydropyridine (DHP) derivatives of calcium channel blocker (CCB) are the first-line pharmacological therapy of hypertension, with the evidence of acceptable efficacy and safety profile. These drugs selectively target the L-type calcium channels. However, there are some side effects from the commonly prescribed DHP CCB, namely amlodipine, in the activation of homeostatic compensation mechanism to regulate blood pressure back to the pathological state, as well as the common incidence of peripheral edema. These can cause the reduction of long term efficacy and patients' compliance. The development of fourth generation DHP such as cilnidipine is focused towards reducing the incidence of these side effects, by having an additional action against N-type calcium channels. Thus, analogs of new compounds based on cilnidipine can be designed. This study was aimed to design and test these compounds by molecular docking, and to synthesize and characterize one of the compound, which was dibenzyl 4-(2-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. Molecular docking was done with

AutoDock 4 against macromolecules 6JP5 (L-type) and 7VFW (N-type). The synthesized compound respectively yielded a ΔG and K_i value of $-9,82$ kcal/mol and $63,49$ nM against 6JP5, and $-9,82$ kcal/mol and $63,09$ nM against 7VFW. Synthesis was done with the Hantzsch reaction in microwave for 30 minutes at 400 W power in ethanol, followed by purification with preparative thin-layer chromatography, which gave a yield of 0,598%. Elucidation and characterization of the synthesized compound with ^1H and ^{13}C -NMR, densitometry, LC-MS/MS, and infrared spectroscopy had confirmed the identity of the target compound.