

SENYAWA HETEROSIKLIK SEBAGAI KERANGKA OBAT MODERN: STUDI SINTESIS PROTOTIPE DUA HETEROATOM TRIMETOPRIM METAKUALON PIROKSİKAM

Syavira Nisrina Azzahra¹⁾, Nur Ma'ripah²⁾, Ardelia³⁾, Ilfa Wahyuni⁴⁾, Natasya Himatul Syariah⁵⁾, Nita Rusdiana⁶⁾

^{1,2,3,4,5,6}Universitas Muhammadiyah A.R. Fachruddin, Tangerang, Indonesia.

syazqishay@gmail.com¹⁾; nurmaripah196@gmail.com²⁾; ardelia170045@gmail.com³⁾; ;
ilfawahyuni259@gmail.com⁴⁾; natasyahikmatulsyariah@gmail.com⁵⁾;

ABSTRAK

Senyawa heterosiklik merupakan komponen fundamental dalam pengembangan obat modern karena kemampuannya menghasilkan kerangka molekul yang stabil, selektif, dan memiliki aktivitas biologis tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji peran sistem heterosiklik dua heteroatom sebagai kerangka struktural obat melalui analisis sintesis dan karakteristik prototipe trimethoprim, metakualon, dan piroksikam. Metode yang digunakan adalah pendekatan kualitatif-deskriptif berbasis studi literatur terarah terhadap sumber ilmiah bereputasi yang membahas aspek struktur kimia, jalur sintesis, serta hubungan struktur-aktivitas dari ketiga senyawa tersebut. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan komparatif untuk menilai kontribusi dua heteroatom dalam sistem cincin heterosiklik terhadap mekanisme kerja dan aktivitas farmakologis. Hasil kajian menunjukkan bahwa trimethoprim memanfaatkan cincin pirimidin dengan dua atom nitrogen sebagai faktor kunci dalam penghambatan enzim dihidrofolat reduktase, metakualon mengandalkan sistem quinazolinone dua heteroatom dalam modulasi sistem saraf pusat, sementara piroksikam menggunakan sistem benzotiazina dengan kombinasi atom nitrogen dan sulfur dalam mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase. Secara komparatif, sistem heterosiklik dua heteroatom terbukti berperan sebagai *privileged scaffold* yang mendukung aktivitas biologis lintas kelas terapeutik. Dengan demikian, penelitian ini menegaskan bahwa jenis dan posisi heteroatom dalam kerangka heterosiklik memiliki pengaruh signifikan terhadap hubungan struktur-aktivitas, sehingga relevan sebagai dasar pengembangan obat rasional dan perancangan kandidat obat baru.

Kata kunci: Heterosiklik dua heteroatom, kimia medisinal, metakualon, piroksikam, trimethoprim

ABSTRACT

Heterocyclic compounds constitute a fundamental component in modern drug development due to their ability to generate molecular frameworks that are stable, selective, and exhibit high biological activity. This study aims to examine the role of two-heteroatom heterocyclic systems as structural scaffolds in drug design through an analysis of the synthesis and characteristics of the prototype compounds trimethoprim, methaqualone, and piroxicam. The methodology employed is a qualitative-descriptive approach based on a targeted literature review of reputable scientific sources addressing chemical structure, synthetic pathways, and structure-

Received: Januari 2026

Reviewed: Januari 2026

Published: Januari 2026

Plagiarism Checker No 849

Prefix DOI : Prefix DOI :

10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author

Publish by : Medic Nutricia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

activity relationships of the three compounds. The collected data were analyzed descriptively and comparatively to assess the contribution of two heteroatoms within the heterocyclic ring system to mechanisms of action and pharmacological activity. The results indicate that trimethoprim utilizes a pyrimidine ring containing two nitrogen atoms as a key determinant in the inhibition of dihydrofolate reductase, methaqualone relies on a two-heteroatom quinazolinone system in the modulation of the central nervous system, while piroxicam employs a benzothiazine system with a combination of nitrogen and sulfur atoms in the inhibition of cyclooxygenase enzymes. Comparatively, two-heteroatom heterocyclic systems are demonstrated to function as privileged scaffolds that support biological activity across multiple therapeutic classes. Accordingly, this study emphasizes that the type and position of heteroatoms within heterocyclic frameworks exert a significant influence on structure-activity relationships, underscoring their relevance as a foundation for rational drug design and the development of new drug candidates.

Keywords: Two-heteroatom heterocycles, medicinal chemistry, methaqualone, piroxicam, trimethoprim

PENDAHULUAN

Senyawa heterosiklik merupakan bagian penting dalam pembuatan obat modern karena mampu membentuk struktur molekul yang stabil dan aktif secara biologis. Secara struktur, senyawa ini memiliki satu atau lebih atom bukan karbon, seperti nitrogen, oksigen, atau sulfur, yang terikat dalam bentuk cincin karbon. Keberadaan atom - atom tersebut sangat berpengaruh terhadap sifat listrik, polaritas, serta kemampuan molekul untuk berinteraksi dengan target tertentu dalam tubuh. Berdasarkan penelitian, lebih dari dua pertiga dari obat yang digunakan di dunia klinis mengandung struktur heterosiklik, terutama yang berisi nitrogen . Hal ini memungkinkan obat lebih efektif dan lebih tepat sasaran terhadap enzim atau reseptor tertentu . Faktor ini menunjukkan bahwa senyawa heterosiklik bukan hanya bagian struktural, tetapi merupakan elemen penting dalam merancang obat secara rasional berdasarkan prinsip molekuler (Pibrin, 2024).

Meskipun peran senyawa heterosiklik sudah banyak diteliti, masih banyak tantangan dalam pengembangan dan penyesuaian struktur senyawa tersebut. Masalah utamanya adalah memilih kerangka cincin yang tepat dan jumlah atom hetero yang pas agar dapat memberikan aktivitas biologis tinggi tetapi dengan efek samping yang rendah. Banyak senyawa aktif yang gagal mencapai tahap uji klinis karena kurangnya selektivitas atau ketahanan terhadap metabolisme yang cukup. Menurut tinjauan literatur, sistem heterosiklik dengan dua atom hetero biasanya memberikan keseimbangan yang lebih baik antara stabilitas struktur dan kemampuan farmakologisnya. Namun, pemahaman tentang hubungan antara proses sintesis , struktur, dan aktivitas biologi senyawa ini masih perlu dipelajari lebih lanjut . Itulah sebabnya penelitian terhadap senyawa heterosiklik dengan dua atom hetero sangat penting sebagai model pengembangan obat modern (Heravi & Zadsirjan, 2020).

Beberapa senyawa obat yang digunakan secara luas menunjukkan keberhasilan dalam penggunaan struktur heterosiklik yang terdiri dari dua atom hetero. Contohnya adalah trimetoprim, metakualon, dan piroksikam. Trimethoprim memiliki inti pirimidin dan telah terbukti efektif sebagai antibiotik karena mampu menghambat enzim dihidrofolat reduktase pada bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan kecil pada struktur heterosiklik dapat

menghasilkan efek biologis yang sangat spesifik. Metakualon, yang memiliki inti quinazolinone, memiliki efek menenangkan dan menidurkan yang kuat karena berinteraksi dengan sistem saraf pusat. Namun, penggunaannya dibatasi karena potensi adiksi. Sementara itu, piroksikam, yang merupakan turunan dari oksikam dengan inti benzotiazina, menunjukkan kemampuan anti inflamasi yang stabil dan efektif dalam pengobatan jangka panjang. Berdasarkan penelitian yang ada, adanya dua atom hetero dalam satu cincin heterosiklik berperan penting dalam cara kerja dan respon farmakologis dari senyawa-senyawa tersebut (Sweetman, 2020).

Sistem heterosiklik dua heteroatom merupakan struktur dasar yang penting dalam pengembangan obat modern karena mampu meningkatkan cara molekul berinteraksi dengan target biologi serta meningkatkan kestabilan obat dalam tubuh. Dengan mempelajari cara membuat dan sifat senyawa seperti trimetoprim, metakualon, dan piroksikam, diharapkan akan tercapai pemahaman yang lebih baik mengenai hubungan antara struktur dan aktivitas obat, yang menjadi dasar efektivitasnya. Pendekatan ini tidak hanya berguna dalam membuat obat baru, tetapi juga penting untuk memperbaiki kualitas obat yang sudah ada agar dapat mengatasi resistensi seperti resistensi obat, efektivitas pengobatan, dan keamanan saat digunakan di masa depan (Patrick, 2017).

Penelitian sebelumnya tentang senyawa heterosiklik dalam pengembangan obat modern umumnya hanya fokus pada klasifikasi struktur, aktivitas biologi, serta hubungan antara struktur dan aktivitas secara umum, terutama pada senyawa heterosiklik yang mengandung satu atom nitrogen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa heterosiklik bisa menjadi kandidat obat yang baik, namun pembahasannya masih terbatas pada aspek farmakologis tanpa mempertimbangkan secara mendalam sintesis strategi dan desain molekul yang berbasis jumlah serta jenis atom hetero. Selain itu, penelitian mengenai senyawa heterosiklik yang memiliki dua atom hetero biasanya dilakukan secara terpisah pada masing-masing jenis obat, seperti antibiotik, sedatif, atau antiinflamasi, tanpa pendekatan komputasi yang sistematis antarjenis senyawa. Keterbatasan ini menyebabkan kurangnya pemahaman yang menyeluruh mengenai peran dua atom hetero dalam satu struktur cincin terhadap efektivitas, selektivitas, serta potensi pengembangan obat lebih lanjut (Heravi & Zadsirjan, 2020).

Oleh karena itu, penelitian ini memberikan hal baru dengan mengkaji secara keseluruhan proses pembuatan dan sifat-sifat dari senyawa heterosiklik yang memiliki dua atom hetero, yaitu trimetoprim, metakualon, dan piroksikam, sebagai contoh dari berbagai kelas obat. Pendekatan ini bersifat membandingkan, sehingga menjadi keunggulan utama karena memungkinkan penelitian untuk melihat hubungan antara struktur senyawa dan aktivitasnya secara lebih lengkap dibandingkan penelitian sebelumnya yang hanya melihat dari satu sudut. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis peran sistem heterosiklik dua heteroatom sebagai dasar pembuatan obat modern melalui proses sintesis dan observasi pustaka yang terarah, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah berupa pemahaman yang lebih dalam dalam merancang obat secara rasional, serta menjadi dasar pengembangan obat baru yang lebih efektif dan spesifik di masa depan (Heravi & Zadsirjan, 2020).

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif-deskriptif berupa studi literatur terarah, bertujuan untuk menganalisis peran senyawa heterosiklik dua heteroatom sebagai dasar pengembangan obat modern melalui peninjauan kembali proses sintesis dari beberapa prototipe seperti trimethoprim, metakualon, dan piroksikam. Metode ini dipilih karena

memungkinkan peneliti melakukan analisis mendalam mengenai struktur kimia, jalur pembentukan senyawa, serta hubungan antara struktur dan aktivitas senyawa tersebut tanpa perlu melakukan eksperimen di laboratorium .

Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh dari literatur ilmiah yang terpercaya. Data tersebut dikumpulkan dari berbagai artikel jurnal internasional , buku teks tentang kimia obat dan kimia heterosiklik, serta beberapa basis data farmasi seperti PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, dan Google Scholar. Para penulis memilih literatur yang digunakan berdasarkan kriteria tertentu, yaitu publikasi yang membahas tentang sintesis, struktur heterosiklik , serta aktivitas biologi dari trimethoprim, metakualon, dan piroksikam. Selain itu, literatur yang dipilih harus diterbitkan dalam waktu sepuluh tahun terakhir . Literatur yang tidak relevan atau tidak melewati proses peer - review tidak dimasukkan dalam penelitian ini .

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara mencari artikel secara sistematis menggunakan kata kunci seperti senyawa heterosiklik, dua atom hetero, sintesis trimethoprim, methaqualone quinazolinone, dan piroxicam oxicam. Semua artikel yang ditemukan kemudian disaring berdasarkan judul dan abstrak, lalu diperiksa secara mendalam untuk memastikan sesuai dengan tujuan penelitian. Informasi yang dikumpulkan mencakup struktur kimia, cara pembuatan, jenis cincin heterosiklik, serta cara kerja obat dari setiap senyawa yang diteliti.

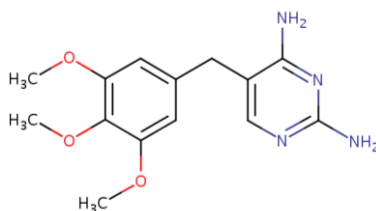
Jenis data yang dianalisis dalam penelitian ini berupa **data kualitatif**, yang mencakup deskripsi struktur molekul, jalur reaksi sintesis, serta penjelasan mekanisme aktivitas biologis. Data tersebut tidak diolah secara statistik, melainkan dianalisis secara konseptual dan komparatif untuk mengidentifikasi peran dua heteroatom dalam kerangka heterosiklik terhadap aktivitas obat. Data yang dianalisis dalam penelitian ini berupa data kualitatif . Data tersebut berisi penjelasan mengenai struktur molekul, cara sintesis , serta mekanisme kerja obat. Data tidak dianalisis dengan cara statistik, melainkan melalui pendekatan konseptualisasi dan evaluasi untuk memahami peran dua atom hetero dalam struktur heterosiklik terhadap efektivitas obat .

Teknik menganalisis data dilakukan dengan cara deskriptif-komparatif. Pada tahap ini , peneliti membandingkan struktur molekul trimetoprim, metakualon, dan piroksikam berdasarkan jenis cincin, jumlah atom hetero, serta dampaknya terhadap aktivitas biologi yang telah dilaporkan dalam artikel ilmiah. Analisis ini juga mencakup peninjauan hubungan antara struktur dan aktivitas secara kualitatif, untuk memulai peran kerangka heterosiklik dengan dua atom hetero dalam pengembangan obat modern. Hasil dari analisis tersebut kemudian diuraikan dalam bentuk tulisan ilmiah untuk mencapai kesimpulan yang sesuai dengan tujuan penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

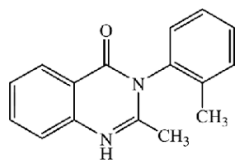
Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran senyawa heterosiklik yang memiliki dua heteroatom sebagai dasar struktur obat modern, dengan mempelajari beberapa contoh seperti trimetoprim, metakualon, dan piroksikam. Dari pandangan literatur yang dilakukan secara deskriptif dan komparatif, ditemukan bahwa senyawa ketiga tersebut secara konsisten menggunakan sistem heterosiklik dua heteroatom sebagai inti utama yang menentukan aktivitas biologisnya. Hasil ini menunjukkan bahwa tujuan penelitian telah tercapai, yaitu mengidentifikasi bagaimana struktur heterosiklik berkontribusi terhadap efektivitas dan selektivitas obat modern (Pibiri, 2024).

Hasil analisis struktur menunjukkan bahwa trimetoprim memiliki cincin pirimidin sebagai bagian dari sistem heterosiklik, dengan dua atom nitrogen berada pada posisi 1 dan 3 pada cincin tersebut. Atom nitrogen ini memainkan peran penting dalam cara trimethoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase (DHFR). Temuan ini menunjukkan bahwa adanya atom nitrogen dalam sistem heterosiklik memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen yang spesifik dengan enzim target, sehingga meningkatkan efektivitas bakterisida. Hasil ini sesuai dengan teori kimia obat yang menyatakan bahwa substituen metoksi pada cincin benzena membantu meningkatkan sifat lipofilik secara moderat serta memperkuat kemampuan ikatan terhadap target biologi. Struktur ini menjadi contoh yang klasik mengenai bagaimana kerangka heterosiklik yang memiliki dua atom hetero berperan sebagai penentu utama terhadap keunikan dan kekuatan aktivitas antibakteri (Pibiri, 2024).



Gambar 1. Struktur Kimia Trimethoprim

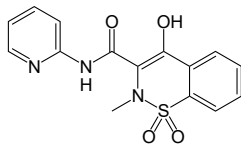
Pada metakualon, temuan dari studi literatur menunjukkan bahwa struktur quinazolinone yang memiliki dua atom nitrogen (N) dalam satu kerangka aromatik berperan dalam aktivitas sedatif - hipnotik dengan cara berinteraksi dengan sistem saraf pusat . Bagian karbonil pada struktur tersebut berfungsi sebagai penerima ikatan hidrogen, sedangkan atom nitrogen (N) dalam kerangka heterosiklik membantu dalam menyeimbangkan distribusi muatan molekul. Makna dari hasil ini menunjukkan bahwa meskipun metakualon tidak lagi digunakan secara luas saat ini, struktur heterosikliknya tetap relevan sebagai acuan dalam merancang senyawa neuroaktif. Jika dibandingkan dengan penelitian sejenis , kebanyakan penelitian sebelumnya hanya fokus pada aspek farmakologis tanpa menjelaskan peran kerangka heterosiklik secara eksplisit. Dengan demikian, penelitian ini memberikan prospek struktural yang melengkapi hasil penelitian sebelumnya (Sharma et al, 2023).



Gambar 2. Struktur Kimia Metakualon

Analisis terhadap piroksikam , yang termasuk dalam kelompok oxicam , menunjukkan bahwa struktur heterosiklik benzotiazina dengan kombinasi atom nitrogen (N) dan sulfur (S) berperan dalam aktivitas antiinflamasi melalui cara menghambat enzim siklooksigenase. Temuan ini menunjukkan bahwa variasi jenis atom hetero dalam sistem heterosiklik dua atom hetero menghasilkan perbedaan dalam mekanisme kerja , meskipun semua struktur tersebut berfungsi sebagai kerangka dasar obat. Hasil ini sesuai dengan teori hubungan struktur-aktivitas

(SAR) yang menyatakan bahwa jenis atom hetero mempengaruhi kemampuan obat untuk berikatan dan memilih target biologi secara tepat (Pallerla et al, 2021).



Gambar 3. Struktur Kimia Piroksikam

Jika dibandingkan secara langsung, senyawa ketiga tersebut menunjukkan bahwa struktur heterosiklik dengan dua atom hetero merupakan bentuk dasar yang sangat penting dan dapat menghasilkan aktivitas biologi yang beragam. Keunikan penelitian ini terletak pada pendekatan perbandingan antar senyawa yang tidak terlalu umum dilakukan dalam penelitian sebelumnya, sehingga memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh mengenai peran struktur heterosiklik dua atom hetero dalam pengembangan obat modern (Pibiri, 2024).

Dalam analisis hubungan struktur -aktivitas secara kualitatif, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jenis dan susunan heteroatom serta bentuk cincin mempengaruhi cara kerja obat. Trimethoprim menunjukkan bahwa nitrogen sebagai heteroatom berperan penting dalam menghambat enzim. Metakualon menunjukkan bahwa struktur heterosiklik mempengaruhi cara obat bekerja pada sistem saraf pusat. Sementara itu, piroksikam menunjukkan bahwa kombinasi nitrogen dan sulfur berkontribusi terhadap aktivitasnya dalam mengurangi peradangan. Hal ini selaras dengan teori SAR modern yang menekankan pentingnya merancang struktur heterosiklik secara rasional untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan obat (Sharma et al, 2023).

Analisis struktur senyawa ketiga menunjukkan bahwa meskipun trimethoprim, metakualon, dan piroksikam memiliki target biologi yang berbeda, semuanya memanfaatkan sistem heterosiklik yang terdiri dari dua heteroatom sebagai dasar utama aktivitas obatnya. Hasil ini memperkuat analisis temuan SAR kualitatif dalam penelitian ini, yaitu bahwa jenis dan letak heteroatom dalam cincin heterosiklik merupakan faktor penting dalam menentukan cara kerja obat. Dengan demikian, pembahasan struktur ini mendukung kesimpulan bahwa kerangka heterosiklik dua heteroatom merupakan dasar strategi dalam pengembangan obat modern yang berbagai kelas terapi (Vitaku et al, 2020).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis deskriptif dan perbandingan terhadap beberapa referensi ilmiah, dapat disimpulkan bahwa senyawa heterosiklik yang memiliki dua atom hetero berperan penting sebagai kerangka dasar dalam pengembangan obat modern. Studi terhadap beberapa contoh seperti trimethoprim, metakualon, dan piroksikam menunjukkan bahwa adanya dua atom hetero dalam struktur cincin heterosiklik secara konsisten mempengaruhi mekanisme kerja biologi, ketepatan sasaran, dan efektivitas pengobatan. Trimethoprim menggunakan cincin pirimidin yang terdiri dari dua atom nitrogen untuk menghambat enzim dihidrofolat reduktase, metakualon memanfaatkan sistem quinazolinone yang memiliki dua atom hetero untuk mengatur fungsi sistem saraf pusat, sedangkan piroksikam menggunakan kombinasi atom nitrogen dan sulfur dalam struktur benzotiazina untuk menghasilkan efek antiinflamasi. Hasil ini menunjukkan bahwa jenis dan letak atom hetero dalam struktur heterosiklik sangat penting

dalam hubungan antara struktur dan aktivitas obat (SAR), sehingga memperkuat gagasan bahwa senyawa heterosiklik dengan dua atom hetero merupakan kerangka yang sangat baik dan mampu menghasilkan aktivitas biologi yang beragam di berbagai kelas obat.

Sebagai langkah berikutnya, disarankan untuk menggabungkan pendekatan studi literatur ini dengan metode penelitian *in silico*, seperti molekuler docking dan simulasi dinamika molekul, agar dapat memeriksa secara lebih jelas peran heteroatom dalam cara obat berinteraksi dengan targetnya. Selain itu, penelitian nyata juga bisa dilakukan dengan membuat dan menguji senyawa baru yang berbasis struktur heterosiklik dua heteroatom, dengan tujuan meningkatkan kemampuan spesifik, daya tindak, serta keamanan obat, sehingga membantu dalam membuat obat yang lebih baik dan lebih logis.

REFERENSI

- Mulyani, S., & Widyastuti, N. (2022). Senyawa heterosiklik dalam pengembangan obat modern. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(2), 85-94.
- Patrick, G. L. (2017). *An introduction to medicinal chemistry* (6th ed.). Oxford University Press
- Pallerla, S., et al. (2021). Oxicam derivatives and their therapeutic relevance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112995. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112995>
- Pibiri, I. (2024). *Recent advances: Heterocycles in drugs and drug discovery. International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9503. <https://doi.org/10.3390/ijms25179503>
- Heravi, M. M., & Zadsirjan, V. (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: An overview. *RSC Advances*, 10(72), 44247-44311. <https://doi.org/10.1039/D0RA09198G>
- Sari, D. P., & Handayani, R. (2023). Kajian hubungan struktur-aktivitas senyawa obat berbasis heterosiklik. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 21(1), 45-54.
- Sharma, D., Kumar, V., & Ahuja, V. (2023). Advances in quinazolinone derivatives as biologically active agents. *Molecules*, 28(14), 5521 <https://doi.org/10.3390/molecules28145521>
- Siswandono, & Soekardjo, B. (2020). *Kimia medisinal* (Edisi revisi). Surabaya: Airlangga University Press.
- Sweetman, S. C. (Ed.). (2020). *Martindale: The complete drug reference* (39th ed.). Pharmaceutical Press.
- Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2020). Analysis of heterocycles in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(18), 9933-9947.