

Síntese e avaliação da atividade inibidora na acetilcolinesterase de novos análogos da pralidoxima.

Elaine C. Petronilho (PG),¹ Ângelo C. Pinto (PQ)² e José D. Figueroa-Villar (PQ)^{1*}

figueroa@ime.eb.br

1. Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia, Praça general Tibúrcio 80, 22290-270, Praia Vermelha, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2. Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-970, Ilh Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: Acetilcolinesterase, inibição enzimática, oximas, hidrazonas, Alzheimer, defesa química.

Introdução

A inibição da acetilcolinesterase humana (AChE) tem várias aplicações importantes em tratamentos médicos, especialmente no tratamento do mal de Alzheimer e como antídotos para o tratamento de intoxicação com organofosforados (OPs) neurotóxicos, como por exemplo a atropina. Por outro lado, oximas catiônicas derivadas da piridina são atualmente utilizadas como únicos reativadores da AChE inibida por OPs,¹ mas são também inibidores competitivos da AChE e tem potencial para serem utilizados como anticolinérgicos. Neste trabalho foram sintetizados novos análogos da pralidoxima (2-PAM) e testados como inibidores da AChE por RMN. Foi dada ênfase a hidrazonas em função de resultados obtidos por modelagem molecular.²

Resultados e Discussão

Como a pralidoxima é o reativador comercial da AChE inibida por OPs, decidimos realizar a síntese de análogos com potencial para inibição da enzima pura e reativação da enzima inibida. A síntese dos compostos planejados é mostrada na Figura 1.

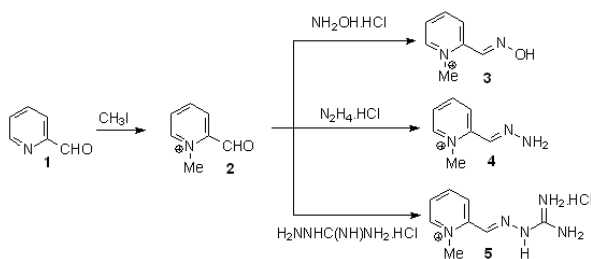


Figura 1. Síntese da 2-PAM e análogos.

A metilação da 2-piridinacetaldeído (1) foi realizada por tratamento com iodeto de metila e o aldeído 2 foi convertido na 2-PAM (3), a hidrazona (4) e a guanil-hidrazona (5), identificados por espectrometria de massas e RMN.

Para realizar os testes de inibição utilizamos a acetilcolinesterase de *Electrophorus electricus* e

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

acetilcolina como substrato em soluções de tampão de fosfato (0,1 M, pH 7,4) em D₂O. As misturas dos reagentes foram colocadas em tubos de RMN de 5 mm e a transformação da ACh e a formação do acetato foram monitoradas através da integração dos sinais das metilas dos grupos acetila (δ 1,92 e 1,87) por 85 minutos. Para comparação da capacidade inibitória da AChE foi usado como padrão a 2-PAM (3), determinando o tempo necessário para atingir 50% da hidrólise da ACh na presença de cada composto. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Tempo para hidrólise de 50% da ACh por AChE de *Electrophorus electricus* na presença dos compostos 3, 4 e 5.

Composto	Nenhum	3	4	5
Tempo (min)	48	58	72	53

*Variação de ± 2 min.

Entanto que a guanil hidrazona (5) mostro uma capacidade inibitória relativamente baixa, a Hidrazona catiônica 4 foi o melhor inibidor, sendo 24% mais eficiente que a pralidoxima.

Conclusões

Os resultados obtidos indicam que as hidrazonas catiônicas, que é uma nova família de compostos, possuem um alto potencial como anticolinérgicos. Nas próximas etapas serão realizadas avaliações *in vivo*, incluindo ainda outros análogos da hidrazona 4.

Agradecimentos

A CAPES-Pró-defesa, Ministério da Defesa e IMBEB pelo financiamento.

¹ Delfino, R. T.; Ribeiro, T. S.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 407.

² Delfino, R. T.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 8402.