



Fármacos que atuam no SNA afetando a neurotransmissão colinérgica

AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS E ANTICOLINESTERÁSICOS

Profa. Mônica T. Pupo
Química Farmacêutica I



Bibliografia

G. L. Patrick. *Cholinergics, Anticholinergics and Anticholinesterases*. In: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, **2005**, p. 558-592 (Cap. 19).

G. L. Patrick. *Cholinergics, Anticholinergics and Anticholinesterases*. In: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4th ed. Oxford University Press, Oxford, **2009**, p. 579-608 (Cap. 22).

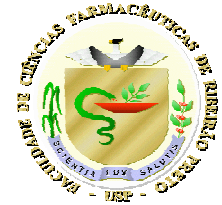
G. L. Patrick. *Cholinergics, Anticholinergics and Anticholinesterases*. In: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. **5th ed.** Oxford University Press, Oxford, **2013**, p. 578-608 (Cap. 22).

E. K. Fifer. *Drugs affecting cholinergic neurotransmission*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2008**, p. 361-391 (Cap. 12).

E. K. Fifer. *Drugs affecting cholinergic neurotransmission*. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, **7th Ed.**, Lemke, T. L. and Williams, D. A. (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2012**, Cap. 9.

D. J. Newman. *Natural Product-Derived Drugs Based on β -Adrenergic Agents and Nucleosides*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2016**, <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160070>.
(Articles published online ahead of print)

Conteúdo da aula



- 1. Transmissão Nervosa**
- 2. Neurotransmissor**
- 3. Processo de Transmissão**
- 4. Receptores Colinérgicos**
- 5. Agonistas colinérgicos**
- 6. REA de acetilcolina**
- 7. Sítio de ligação (muscarínico)**
- 8. Conformação ativa da acetilcolina**
- 9. Instabilidade da acetilcolina**
- 10. Planejamento de agonistas colinérgicos**
- 11. Uso terapêutico de agonistas colinérgicos**

1. Transmissão Nervosa

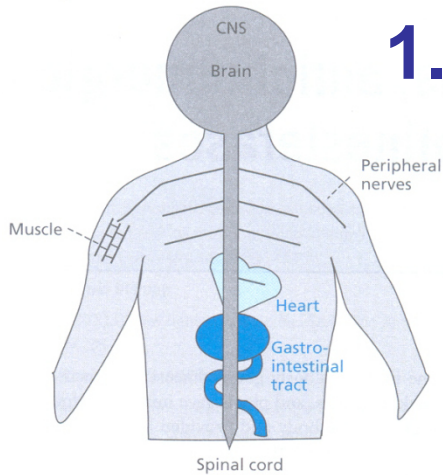
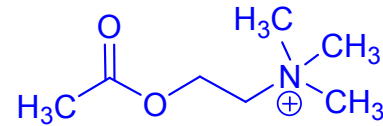
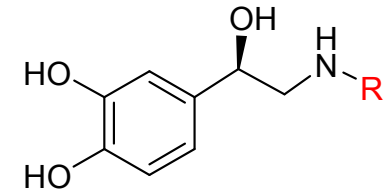


FIGURE 22.1 The peripheral nervous system.

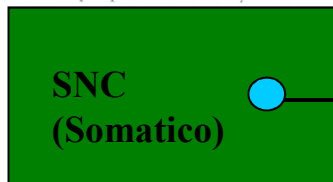


acetilcolina



R = H noradrenalina
R = CH₃ adrenalina

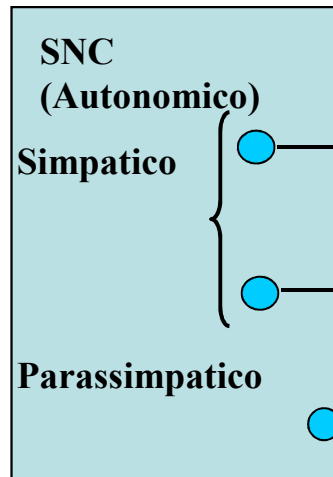
Sistema Nervoso Periférico



Ach
(N)

Músculo
esquelético

SOMATICO



Sinapse

Ach (N)

NA

Ach
(N)

Adrenalina
Adrenal medula

Sinapse

Ach
(N)

Ach
(M)

Músculo liso
Músculo cardíaco

AUTONOMICO

N = receptor nicotínico
M = receptor mucarínico

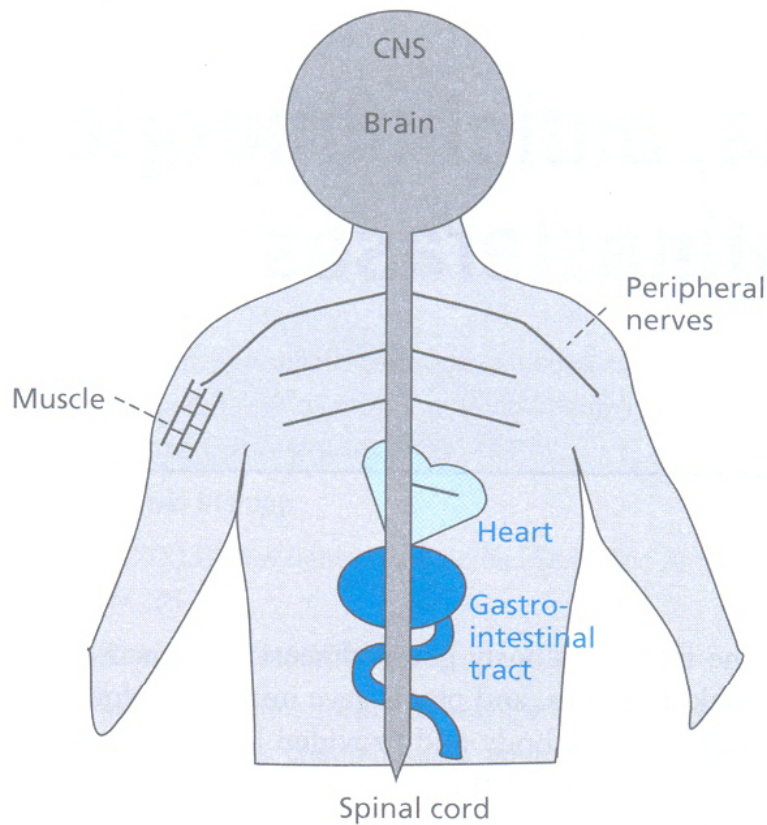
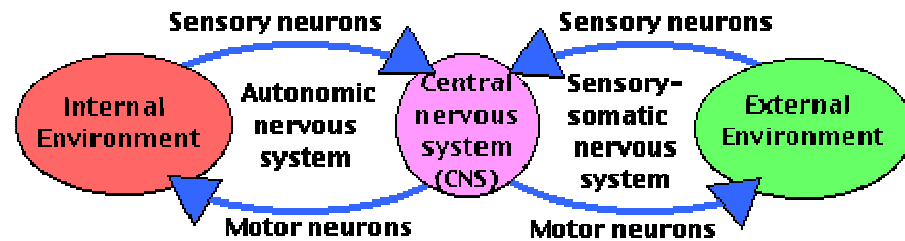
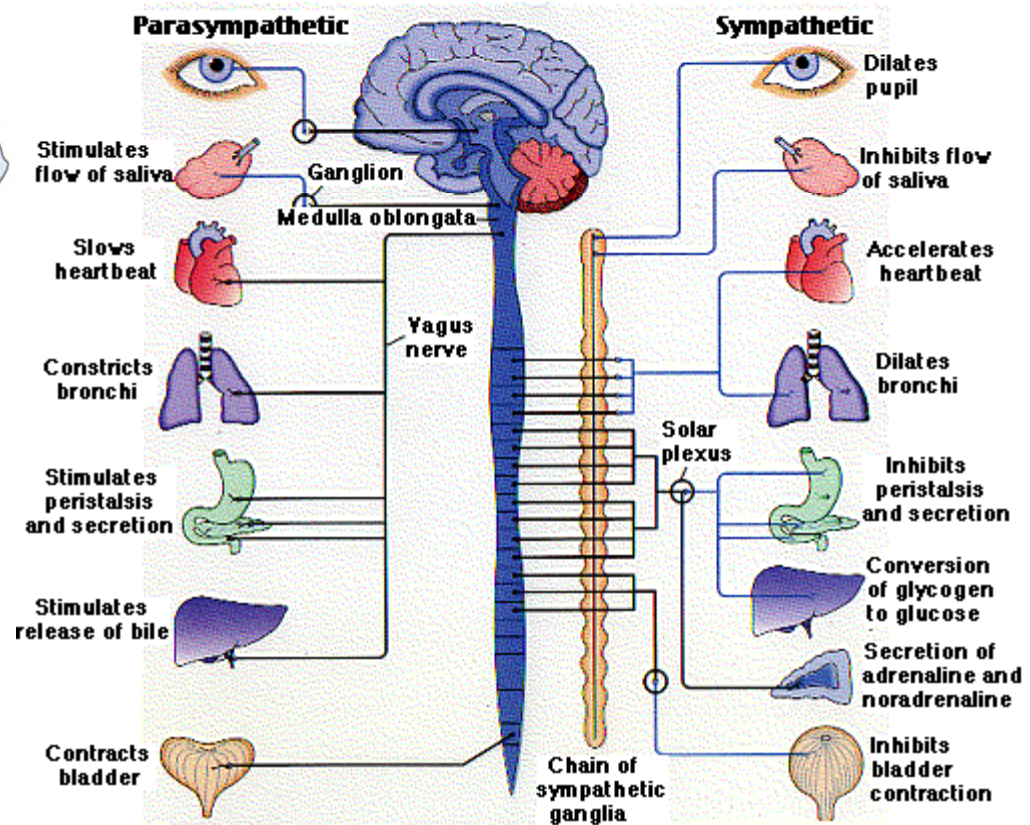
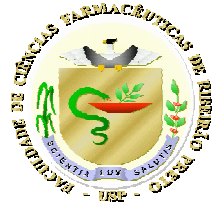


FIGURE 22.1 The peripheral nervous system.



Sistema Nervoso Autônomo

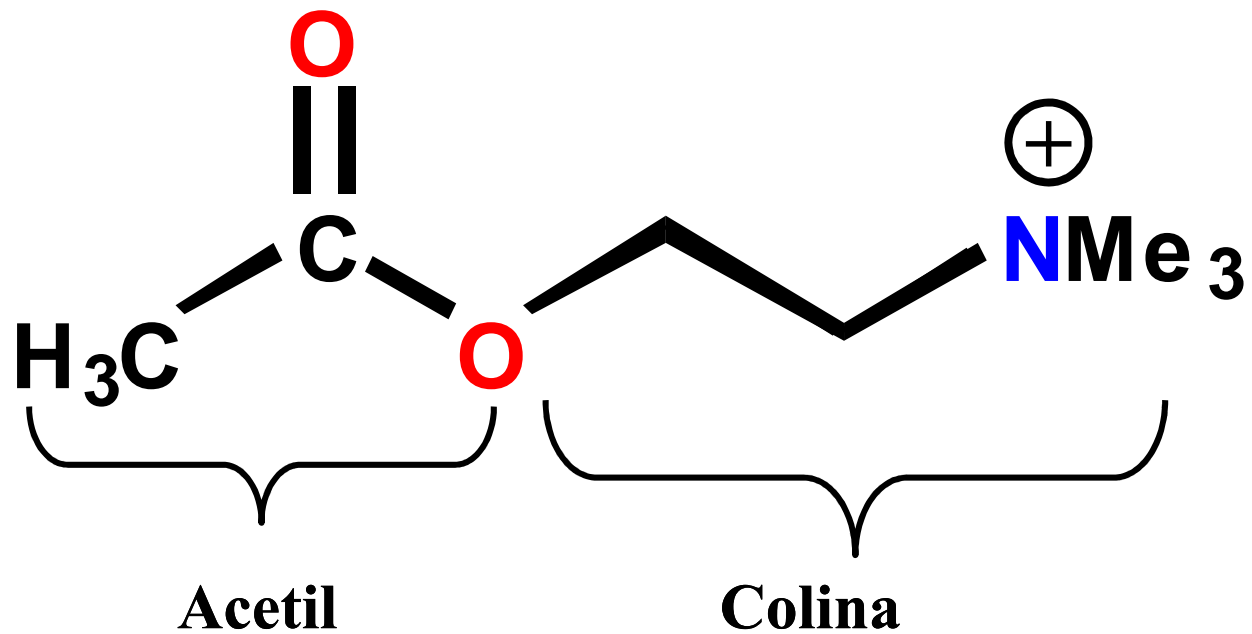




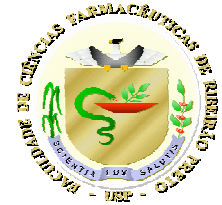
SISTEMA NERVOSO COLINÉRGICO

2. Neurotransmissor

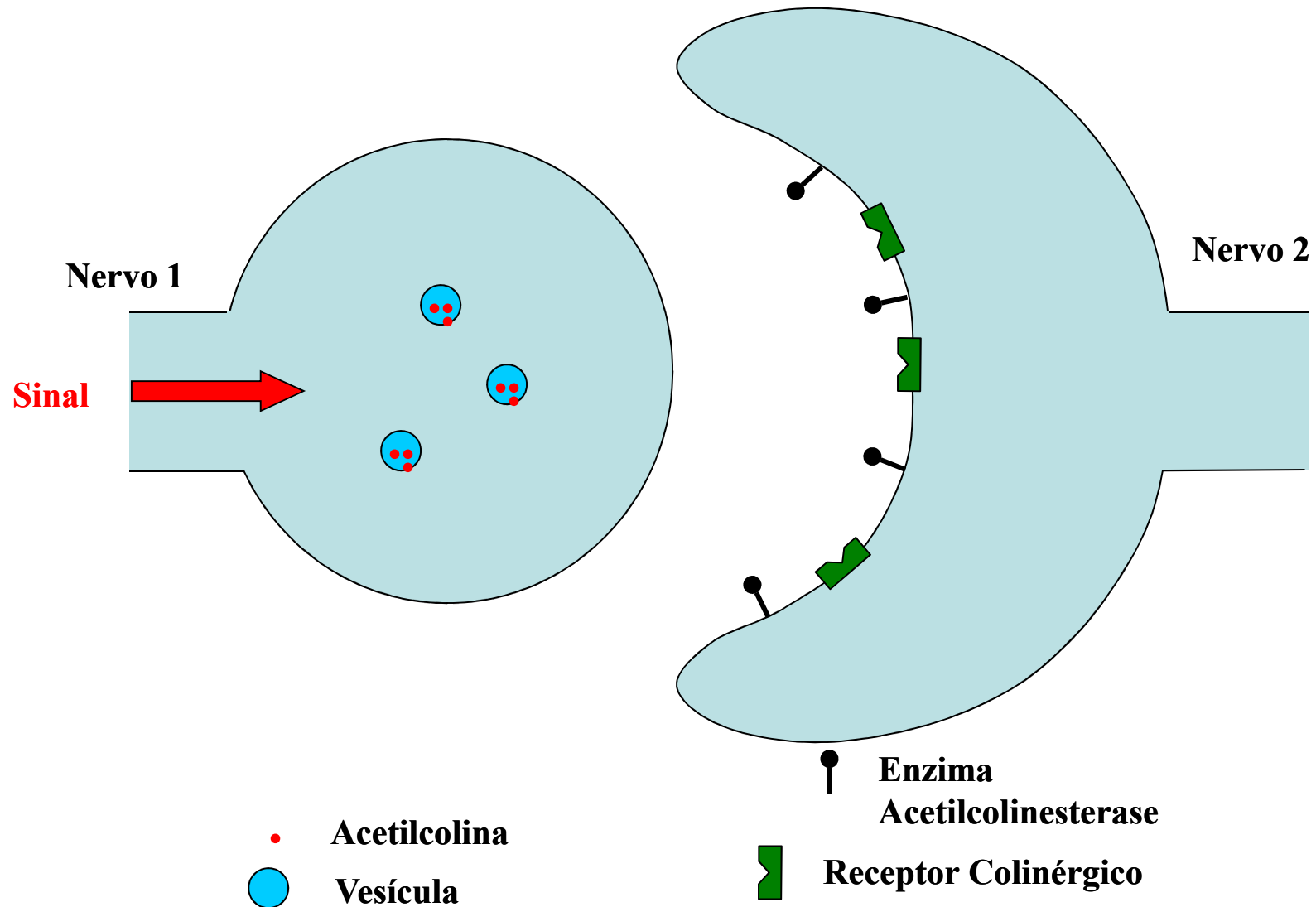
Acetilcolina (Ach)



3. Processo de Transmissão



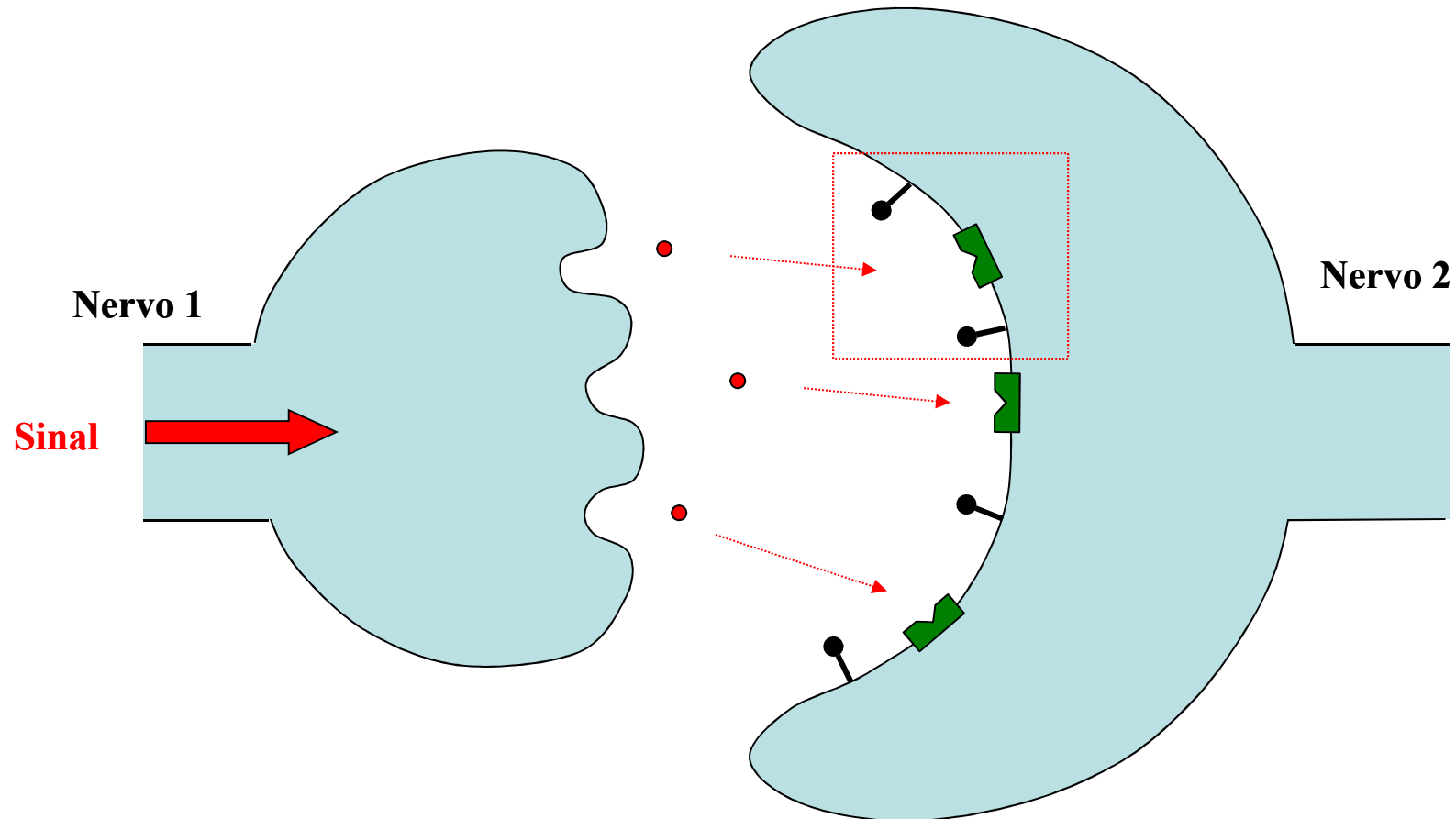
Sinal no nervo 1



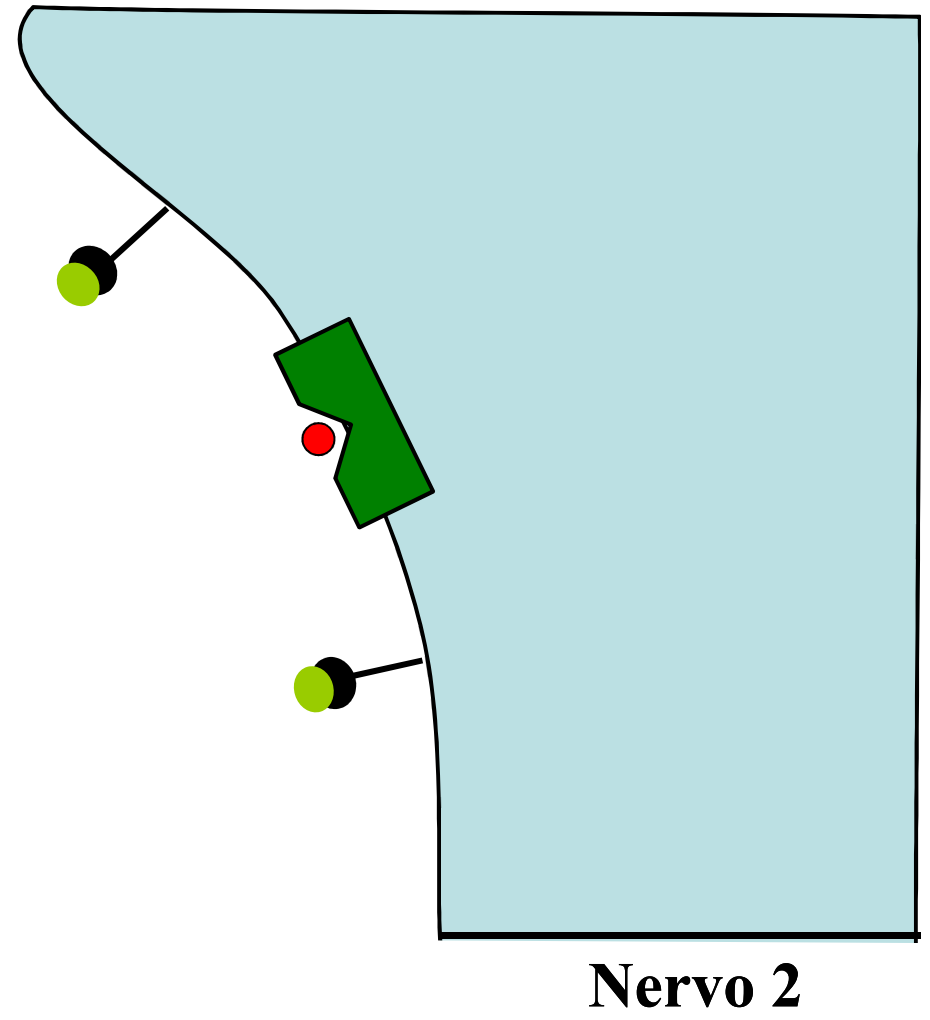
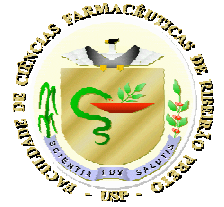
3. Processo de Transmissão



Vesículas se fundem com a membrana e liberam Ach



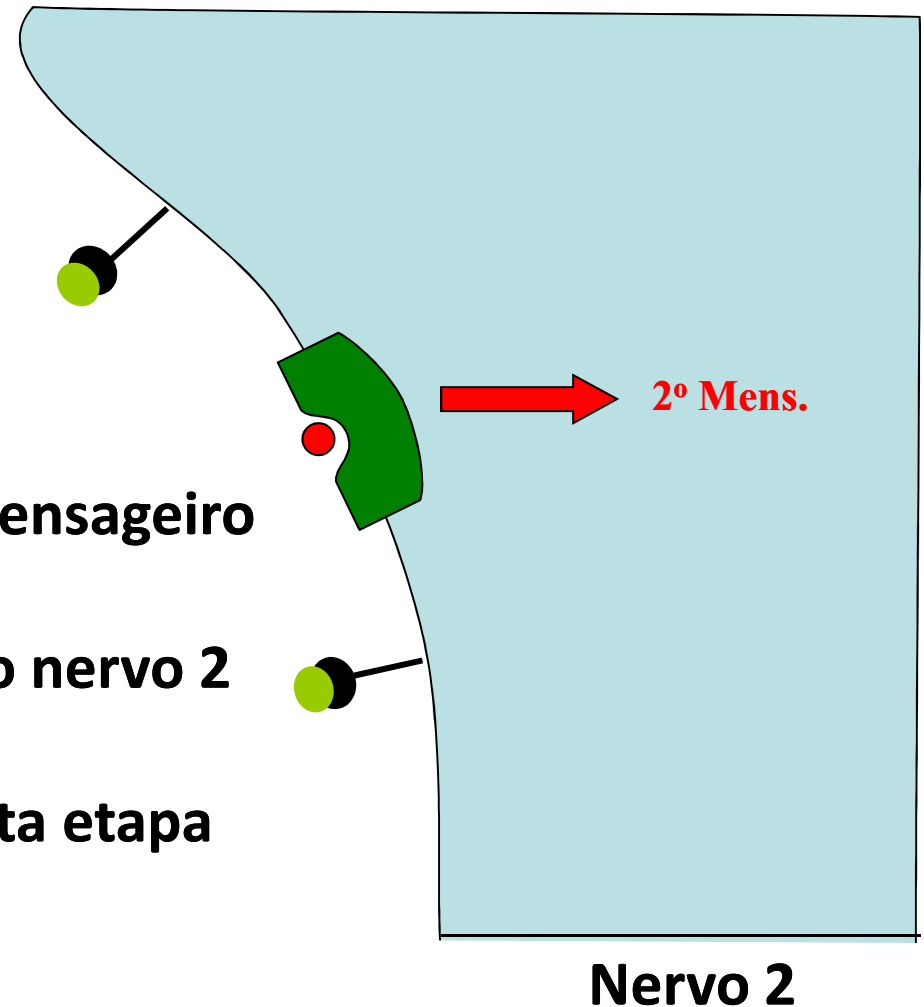
3. Processo de Transmissão



3. Processo de Transmissão



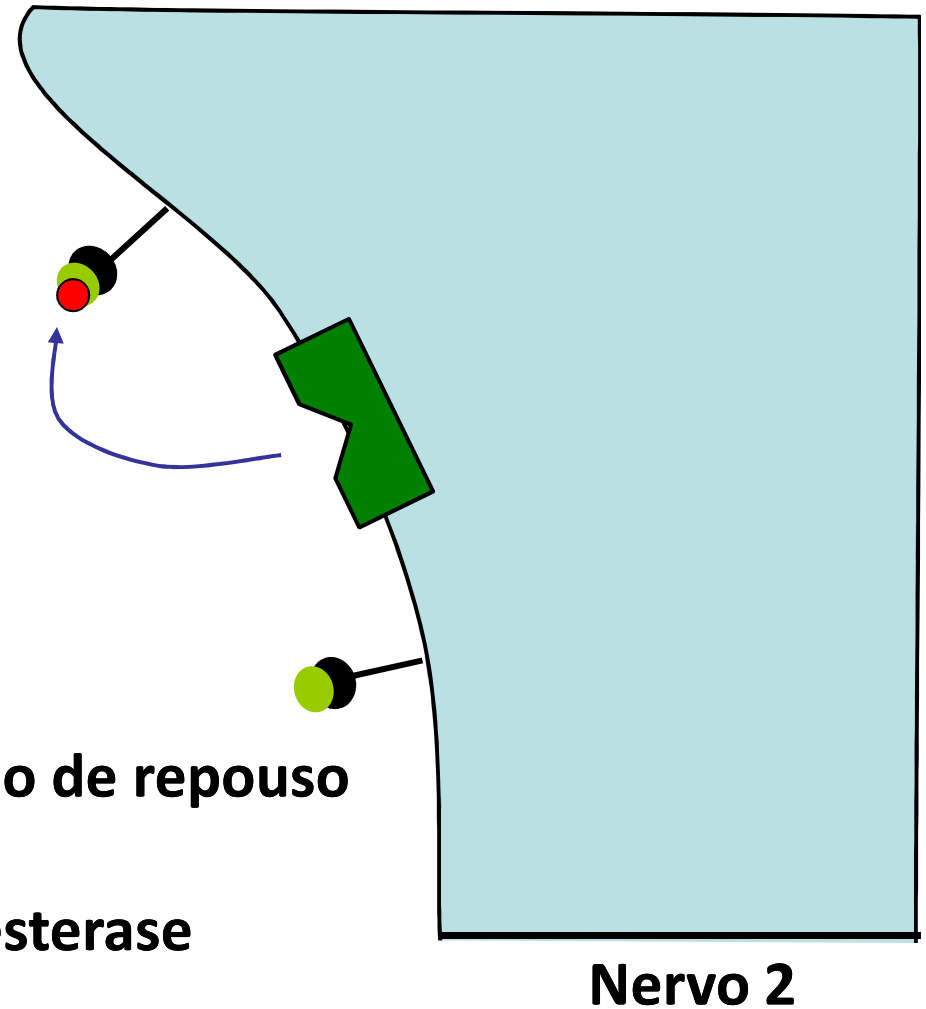
- Ach liga-se no receptor
- O encaixe induzido aciona o 2º mensageiro
- A mensagem é transmitida para o nervo 2
- Ach não sofre modificação até esta etapa



3. Processo de Transmissão



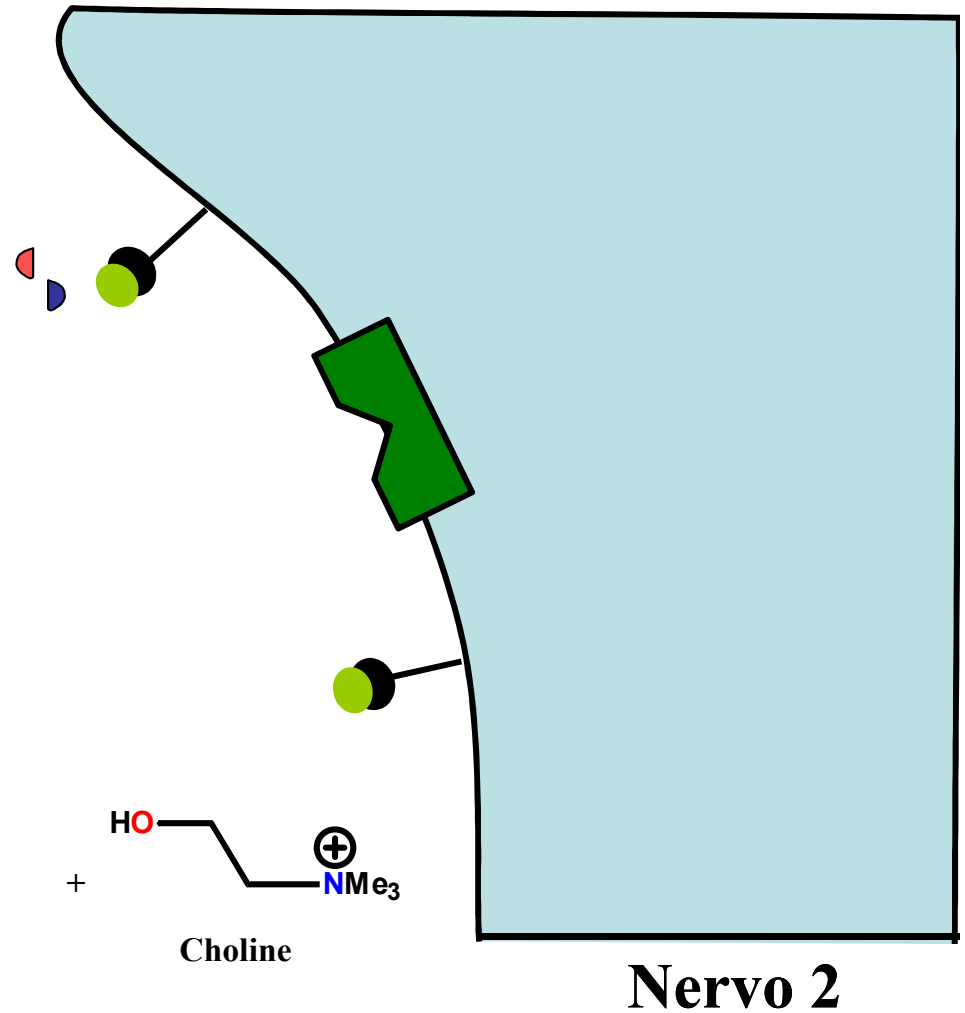
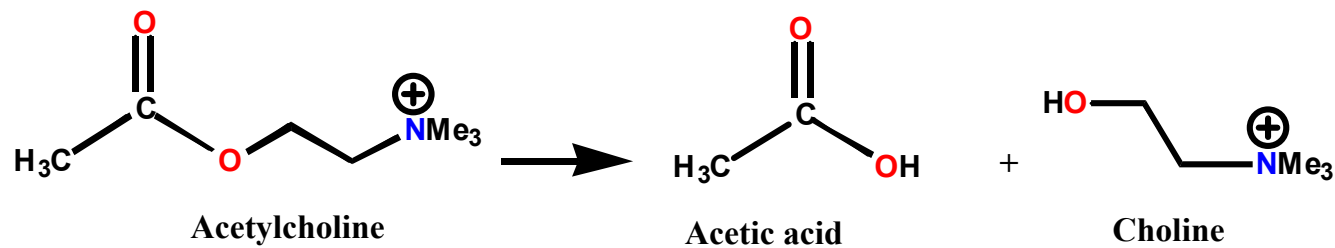
- Ach deixa o receptor
- Receptor é revertido para o estado de repouso
- Ach liga-se na enzima acetilcolinesterase



3. Processo de Transmissão



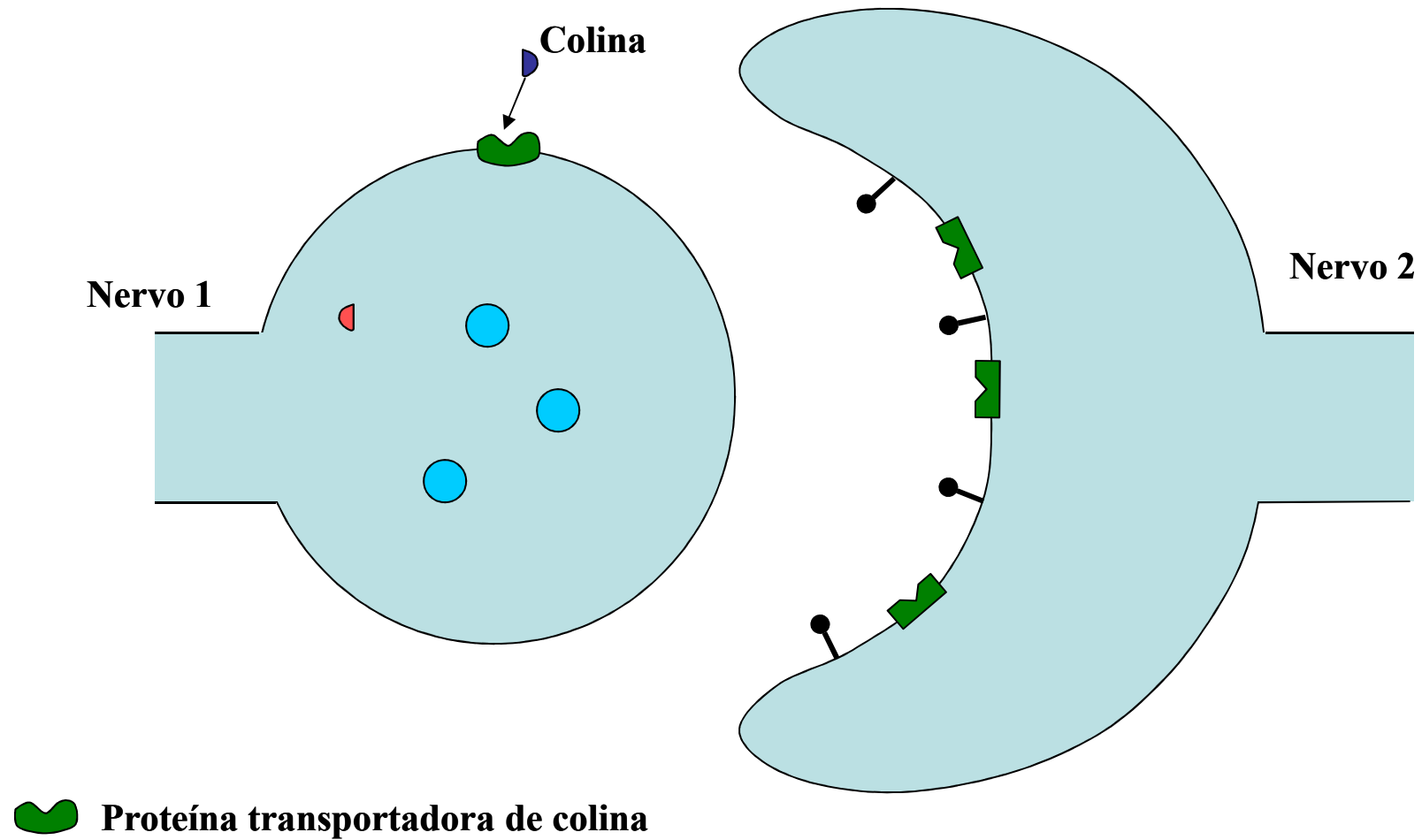
**Ach é hidrolisada pela
acetilcolinesterase**



3. Processo Transmissão



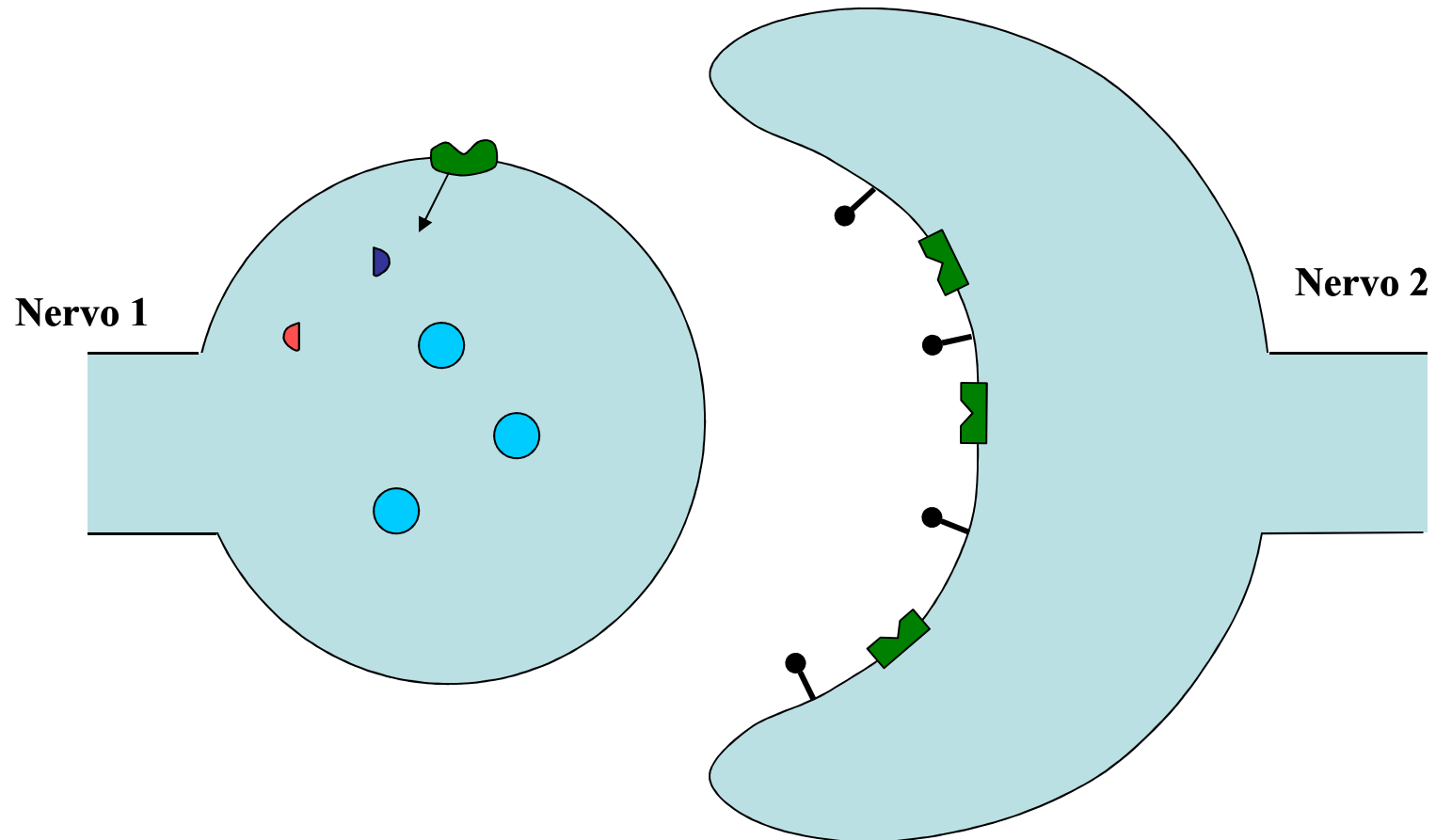
Colina liga-se a uma proteína transportadora



3. Processo de Transmissão



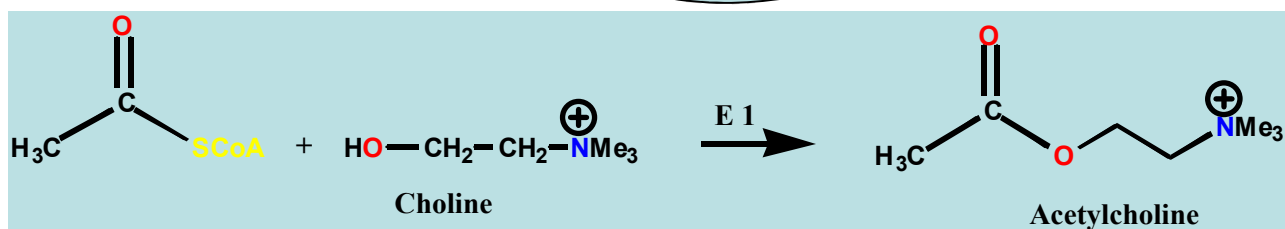
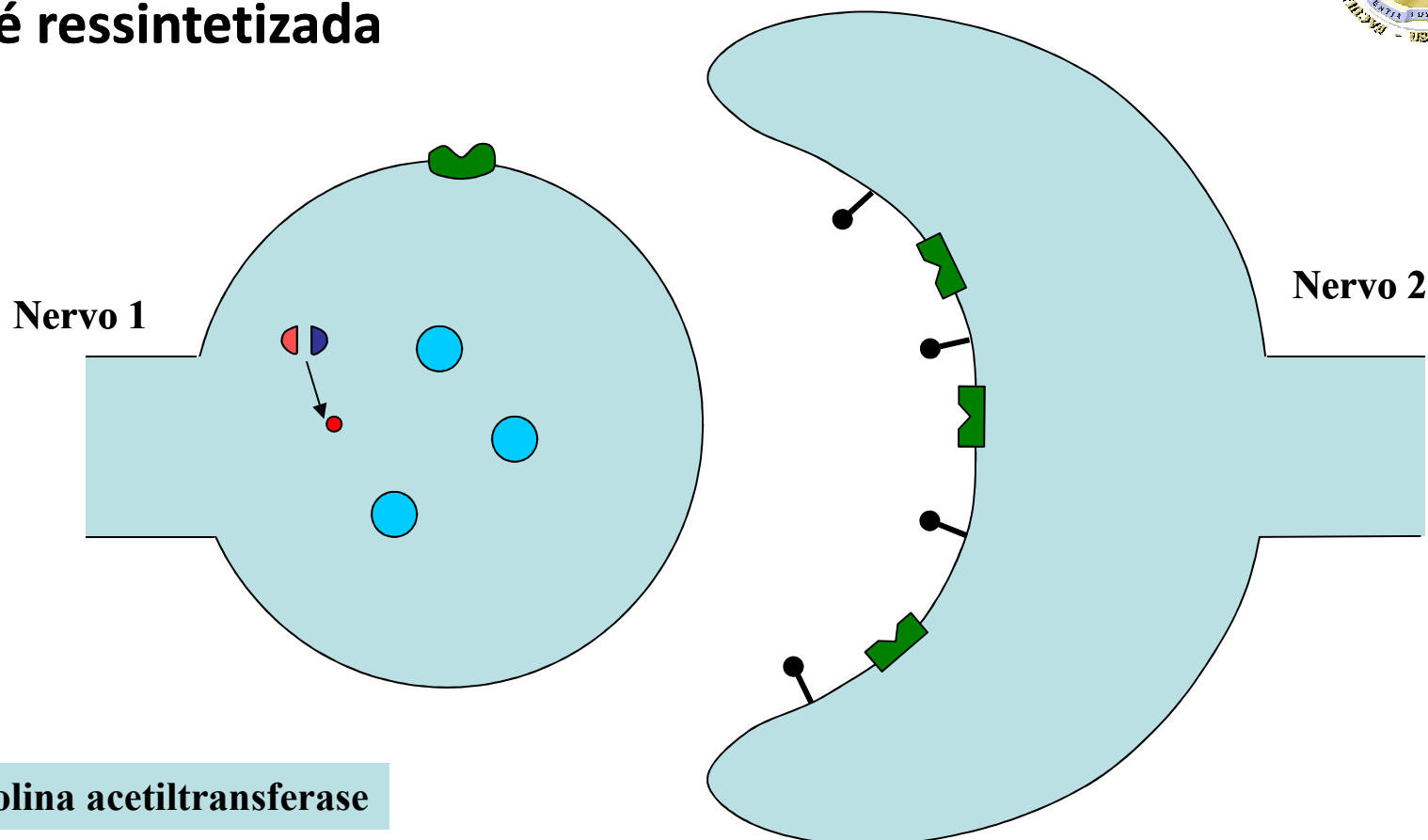
Colina é transportada para dentro do nervo



3. Processo de Transmissão

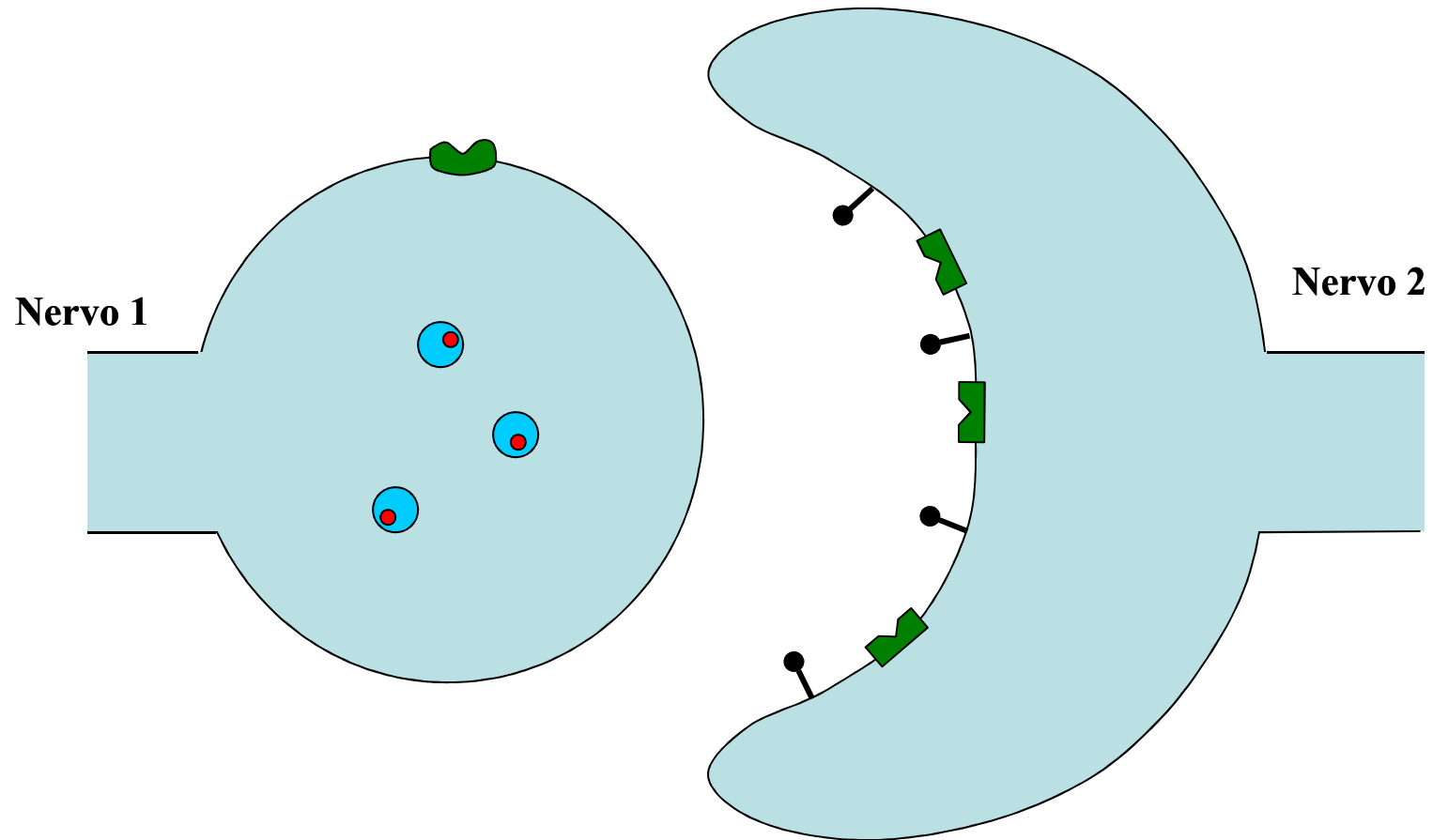


Ach é ressintetizada



3. Processo de Transmissão

Ach é armazenada nas vesículas

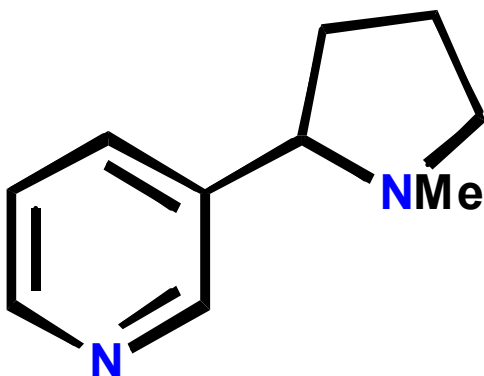


4. Receptores Colinérgicos



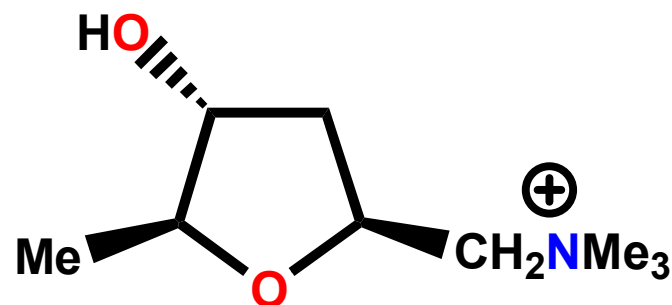
Tipos de Receptores

- Nem todos os receptores colinérgicos são idênticos
- Existem dois tipos de receptores - **nicotínico** e **muscarínico**
- Denominados após a demonstração da atividade seletiva de produtos naturais



Nicotine

Ativa receptor colinérgico
nas sinapses ganglionares
e no músculo esquelético

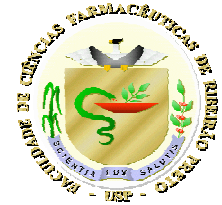


L-(+)-Muscarine

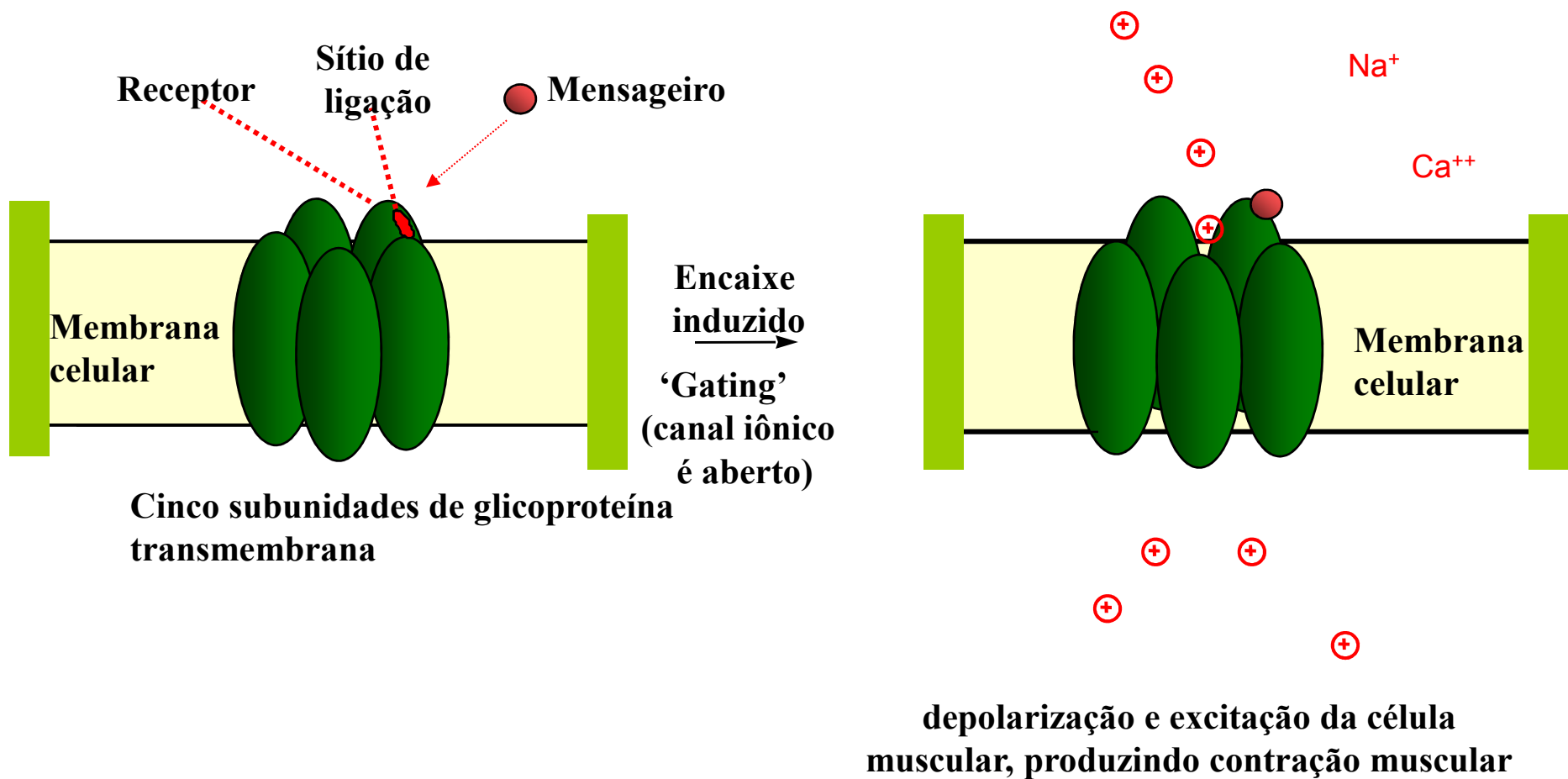
Ativa receptores colinérgicos
no músculo liso e cardíaco

Acetilcolina é o neurotransmissor natural de ambos receptores

4.1 Receptor Nicotínico



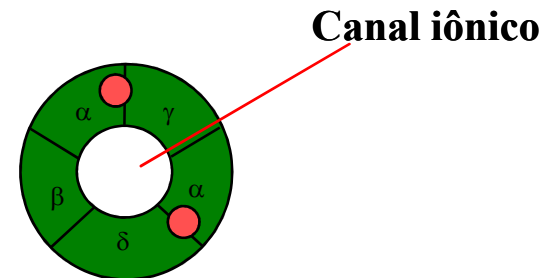
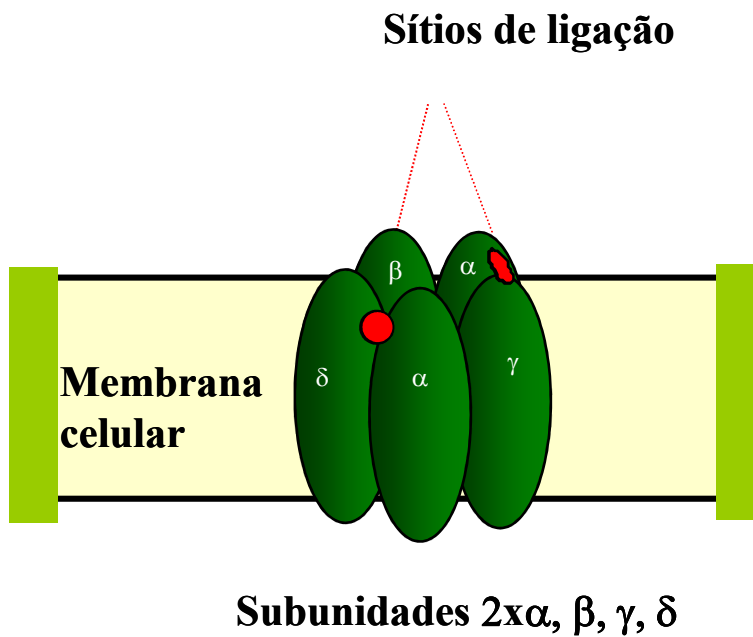
Controle de íons catiônicos através do canal:



4.1 Receptor nicotínico



Sítios de ligação



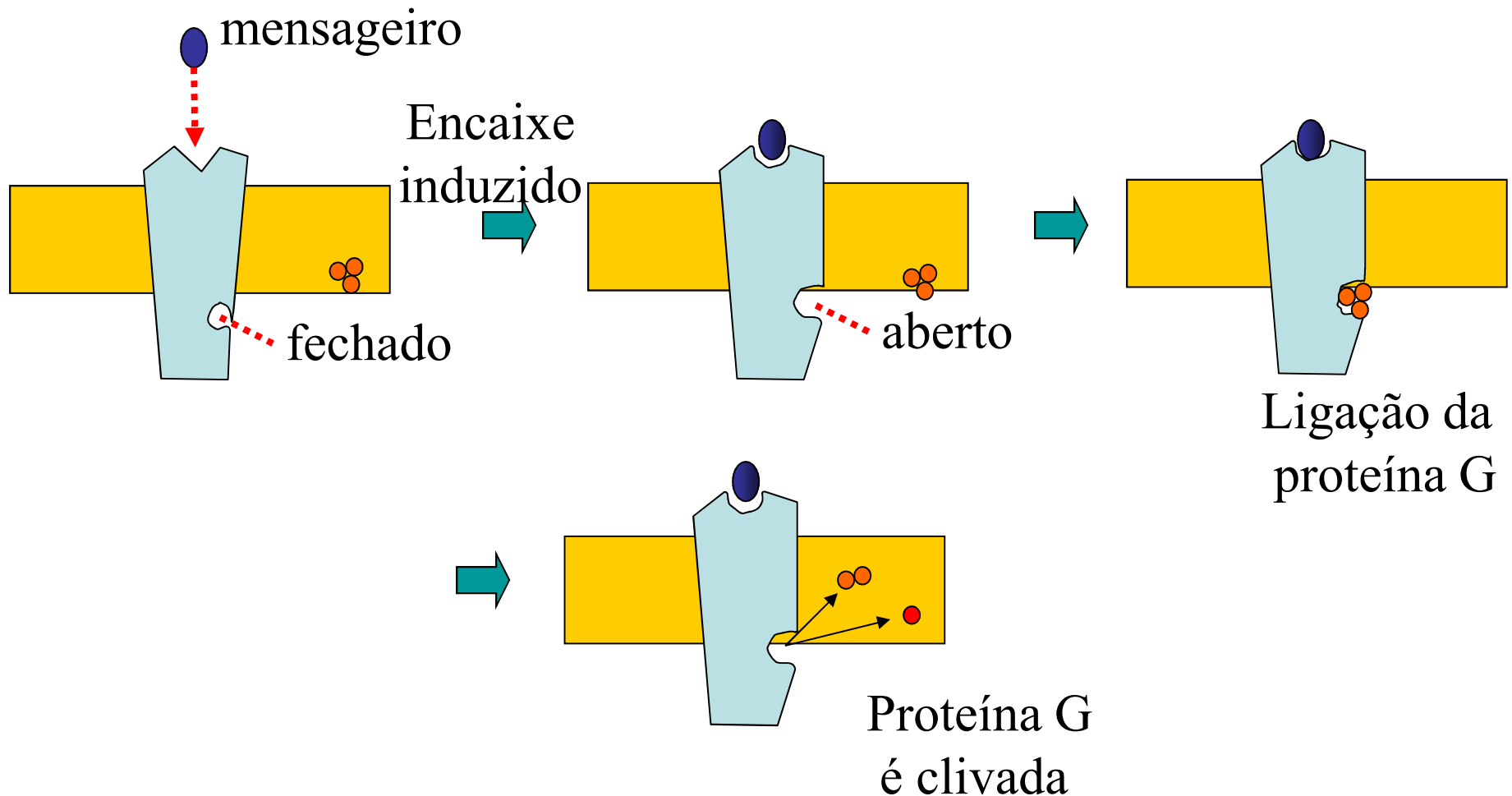
- Dois sítios de ligação de ACh
Principalmente nas subunidades α

4.2 Receptor muscarínico: receptor acoplado a Proteína G

Ativação devido à sinalização proteica



- Mensageiro liga-se no receptor e induz uma mudança conformacional
- Expõe o sítio de ligação para interação da proteína G

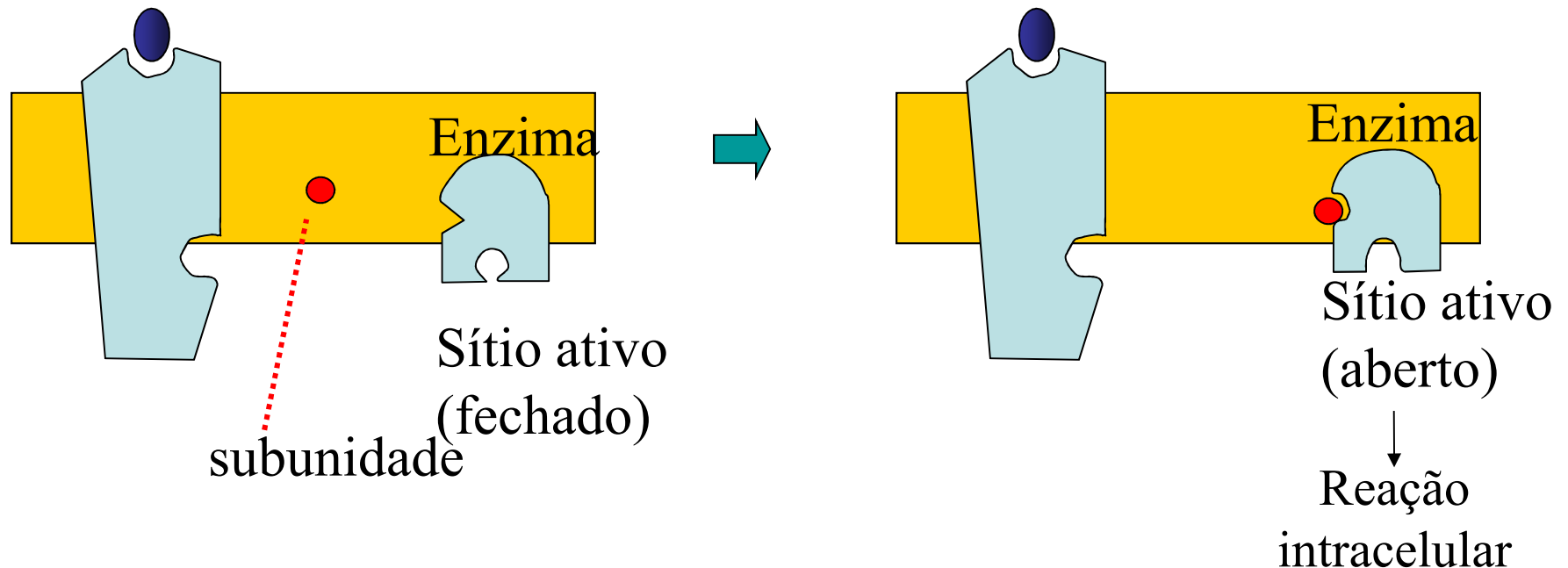


4.2 Receptor muscarínico – acoplado à proteína G



Ativação da enzima ligada à membrana

- Proteína-G é subdividida e uma subunidade ativa a enzima ligada à membrana
- A subunidade liga-se em região alostérica da enzima
- O encaixe induzido resulta na abertura do sítio ativo
- Ocorre a reação de catálise intracelular



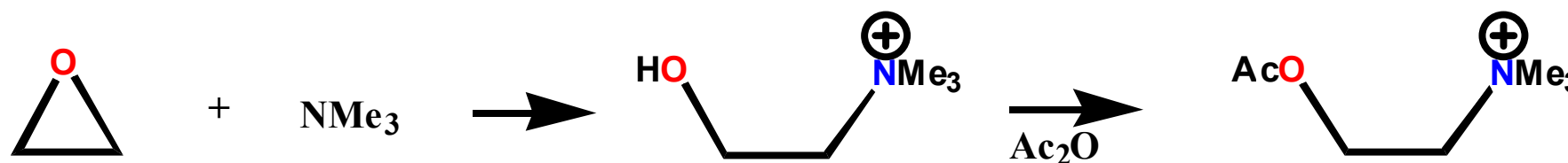
5. Agonistas colinérgicos



5.1 Acetilcolina como um agonista

Vantagens

- Mensageiro natural
- Facilmente sintetizado



Desvantagens

- Facilmente hidrolisada no estômago (Hidrólise catalisada por ácido)
- Facilmente hidrolisada na corrente sanguínea (esterases)
- Não apresenta seletividade pelos receptores
- Nenhuma seletividade entre diferentes órgãos

5. Agonistas colinérgicos



5.2 Nicotina e muscarina como agonistas colinérgicos

Vantagens

- Mais estáveis que Ach
- Seletividade pelos principais tipos de receptores
- Seletividade por diferentes órgãos

Desvantagens

- Ativam receptores envolvendo outros mensageiros químicos
- Apresentam efeitos colaterais

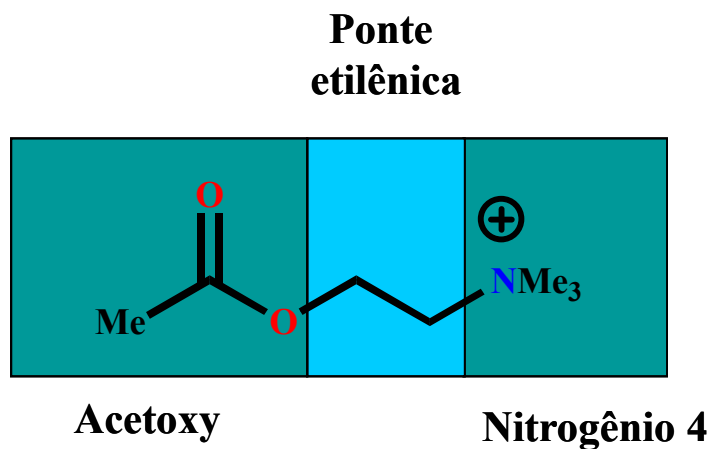
5. Agonistas Colinérgicos



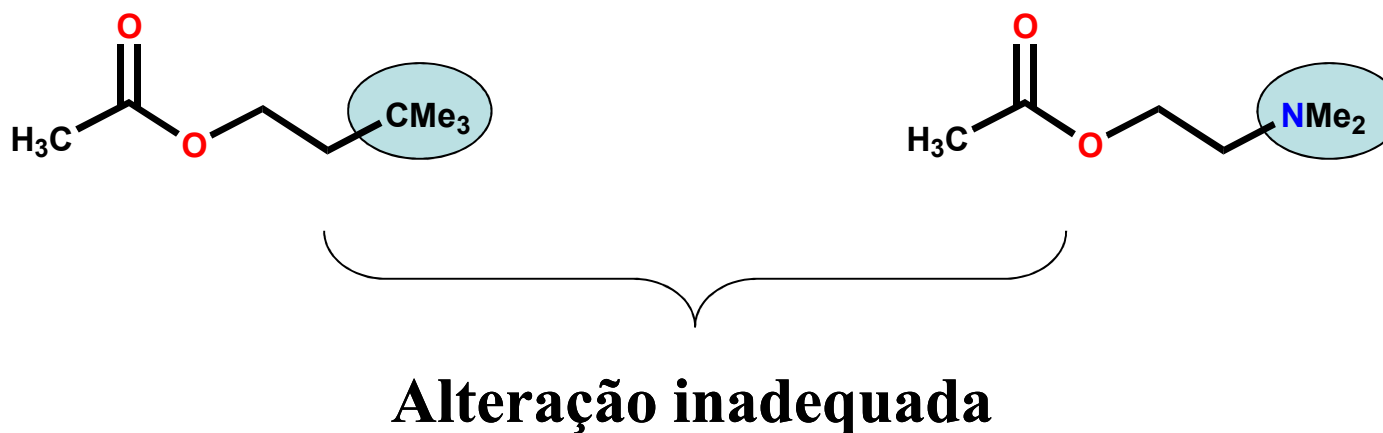
5.3 Requisitos para um fármaco agonista colinérgico

- Estabilidade no pH ácido do estômago e esterases
- Seletividade por receptores colinérgicos
- Seletividade entre receptores muscarínicos e nicotínicos
- Conhecimento do sítio de ligação
- Estudo da relação estrutura-atividade (REA) da **Acetilcolina**

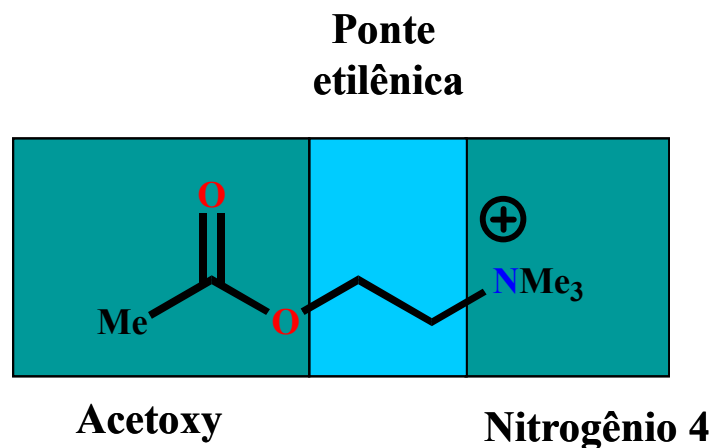
6. REA da acetilcolina



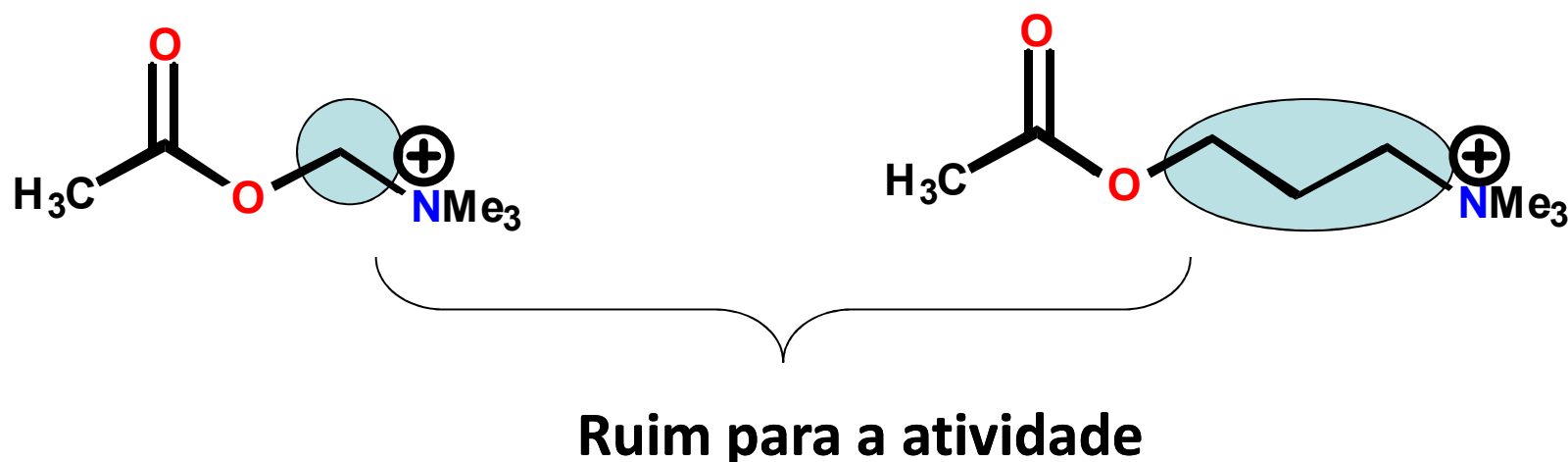
Nitrogênio quaternário é essencial



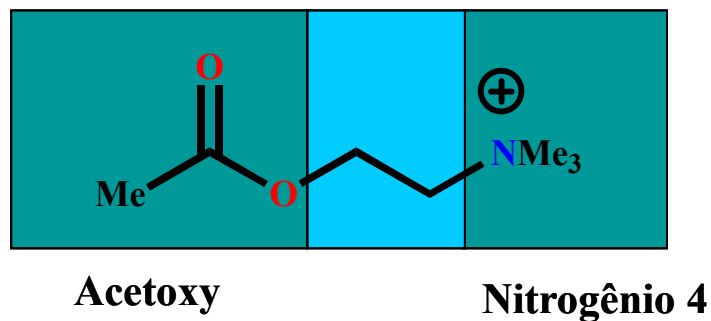
6. REA da acetilcolina



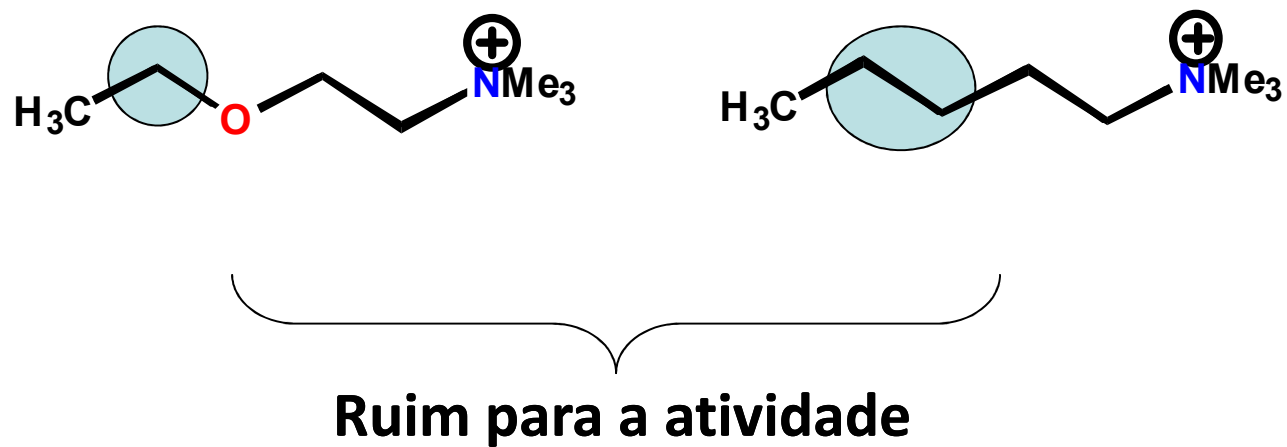
- Distância entre **nitrogênio** quaternário e **éster** é importante
- Ponte etilênica deve ser mantida



6. REA da acetilcolina



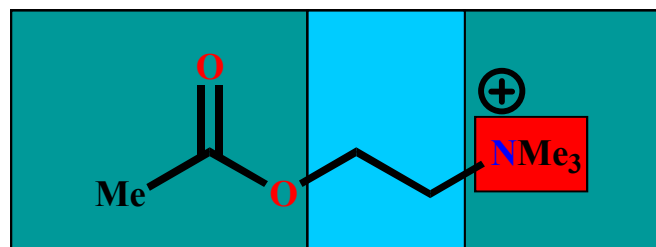
Grupo éster é importante



6. REA da acetilcolina



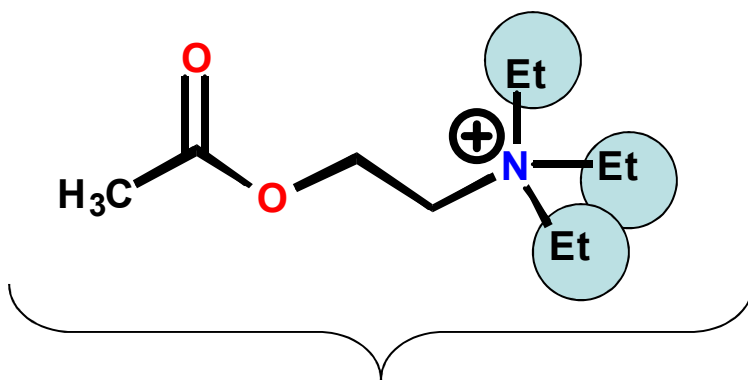
Ethylene
bridge



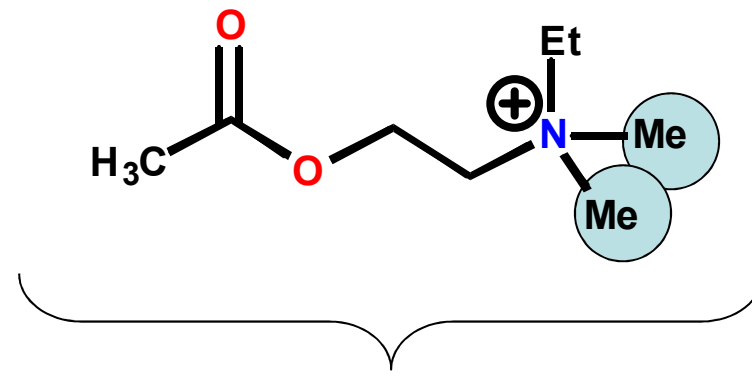
Acetoxi

Nitrogênio 4

Mínimo de dois grupos metílicos no nitrogênio

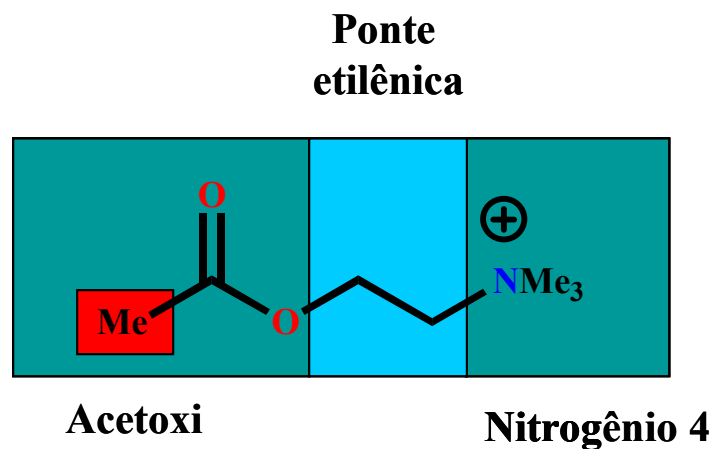


Ruim para a atividade

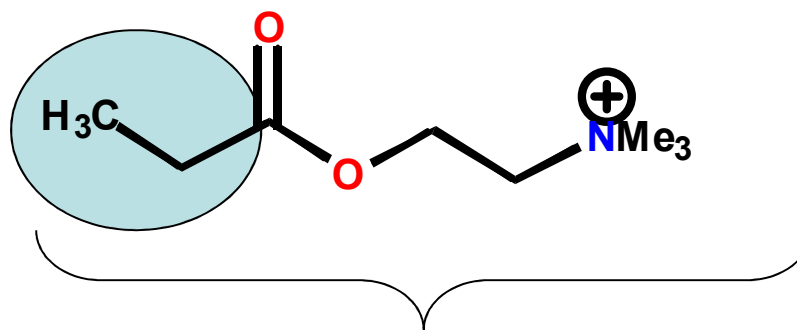


Ativo

6. REA da acetilcolina

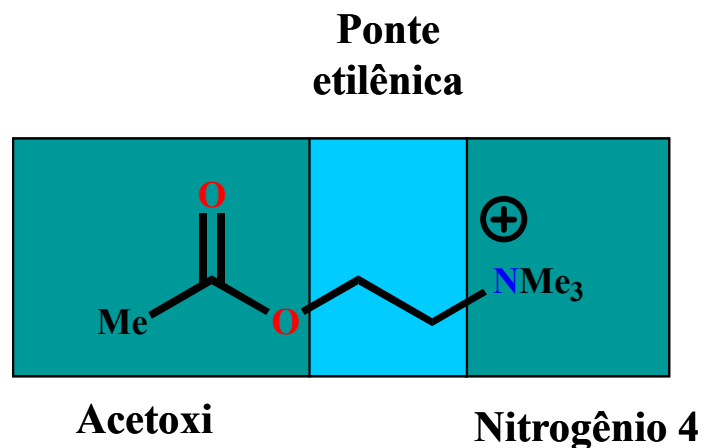


Grupo metílico da função acetoxi não pode ser estendido



Ruim para a atividade

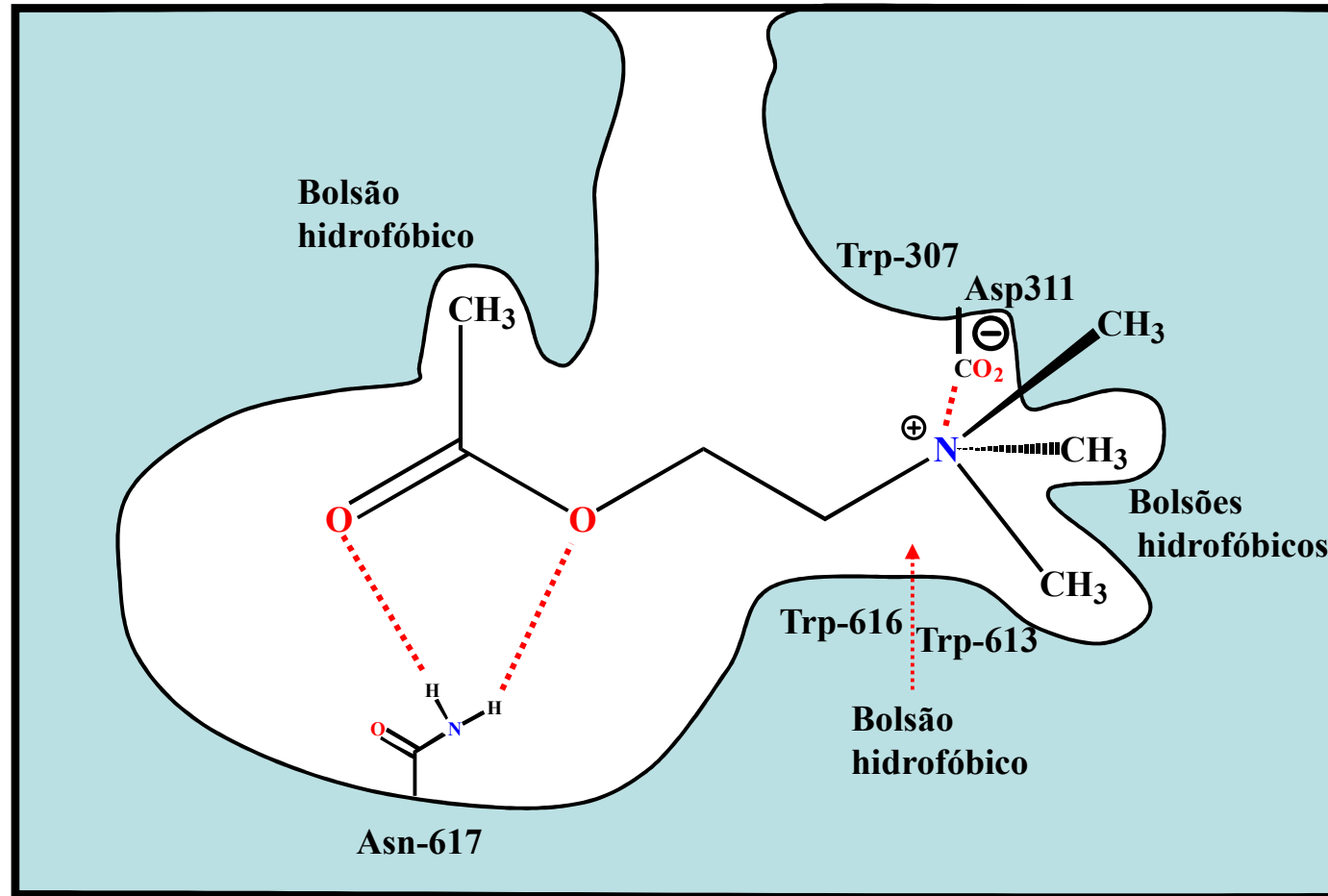
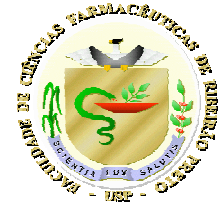
6. REA da acetilcolina



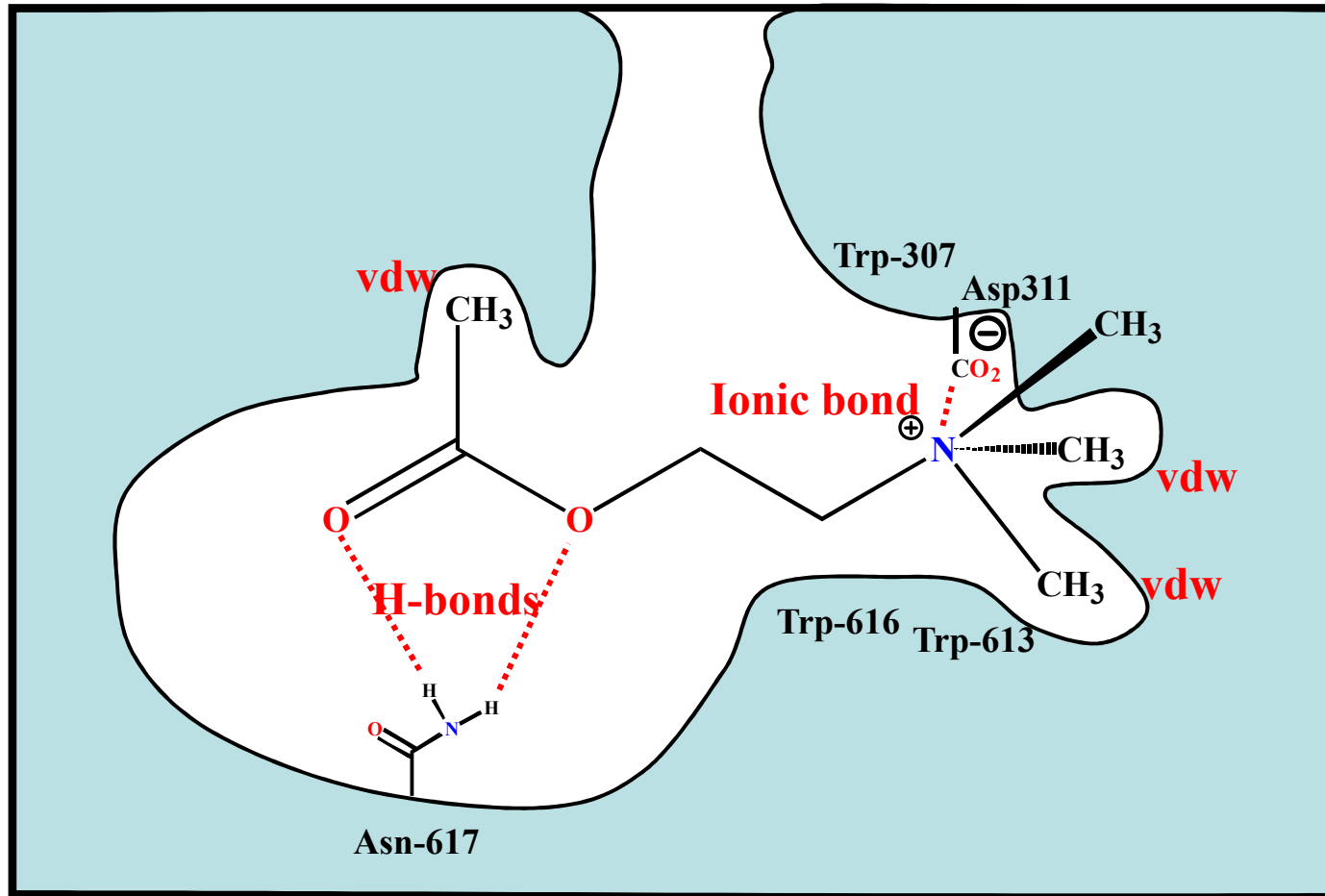
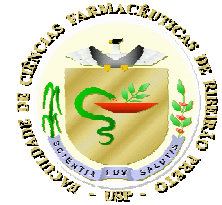
Conclusões:

- Interação complementar entre Ach e o sítio de ligação
- Grupo metílico interage em uma região hidrofóbica pequena
- Grupo **éster** interage por **ligação de hidrogênio**
- **Nitrogênio** quaternário interage por **ligação iônica**

7. Sítio de ligação (muscarínico)



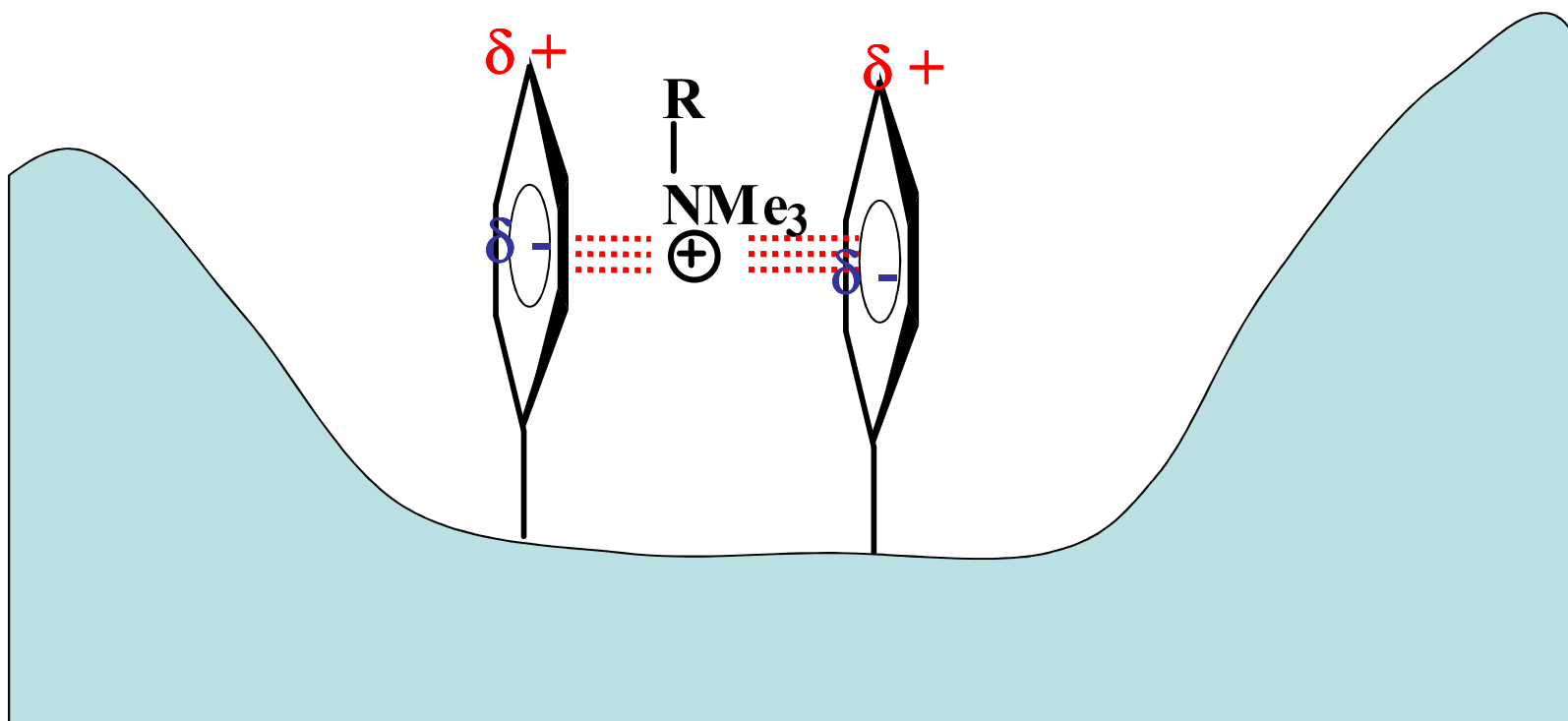
7. Sítio de ligação (muscarínico)



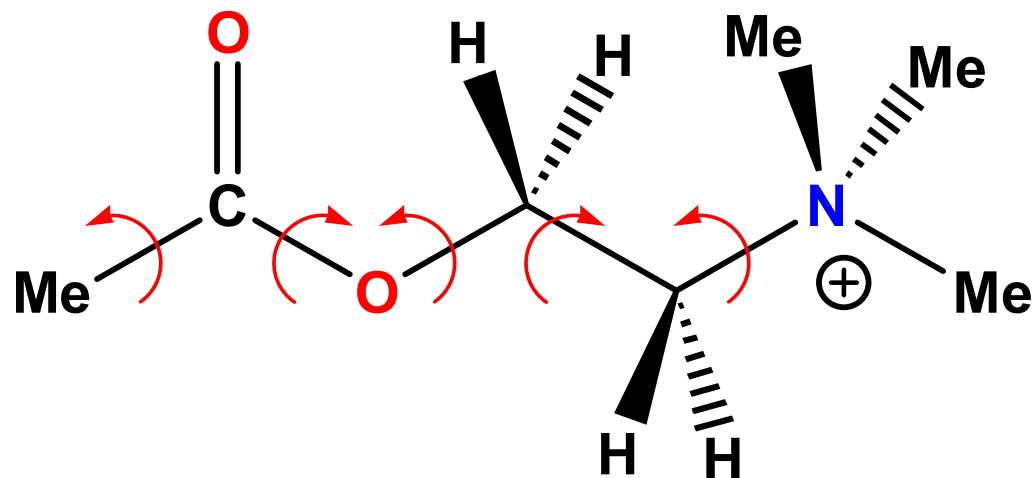
7. Sítio de ligação (muscarínico)



- Possível interação por dipolo dipolo induzido entre o nitrogênio quaternário e os anéis aromáticos hidrofóbicos do sítio de ligação
- N^+ induz dipolo nos anéis aromáticos



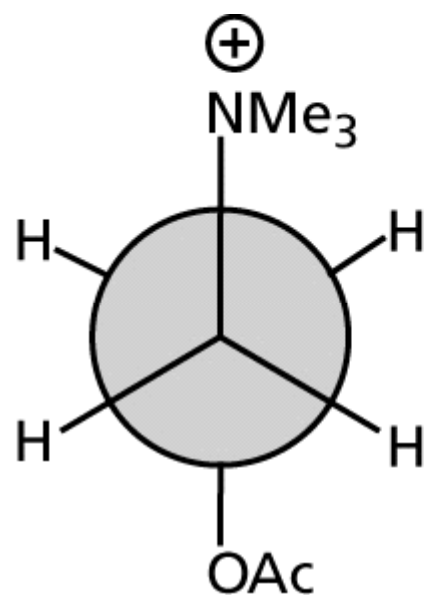
8. Conformação ativa da acetilcolina



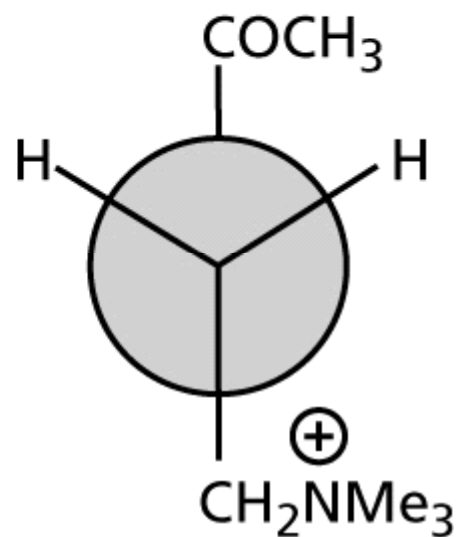
- Possui diversas ligações com rotação livre
- Grande número de conformações
- Conformação ativa não é necessariamente a conformação mais estável



Conformação da Ach



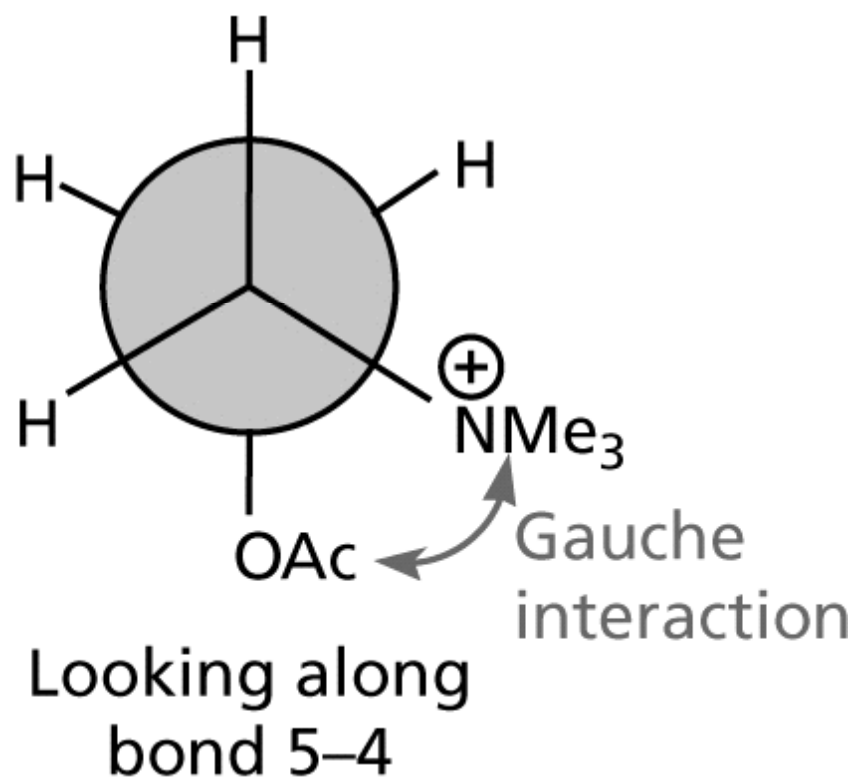
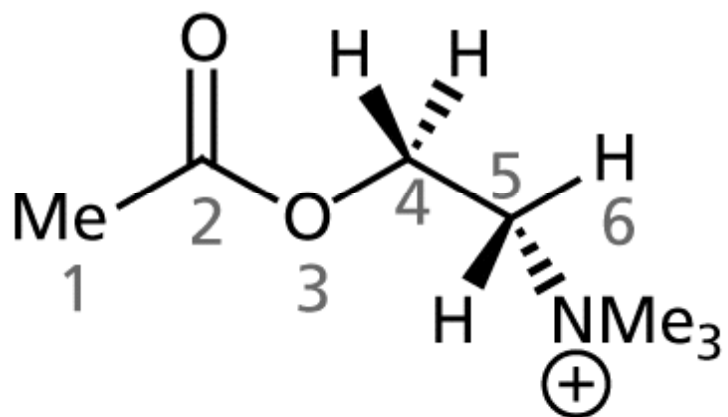
Looking along
bond 5-4



Looking along
bond 4-3



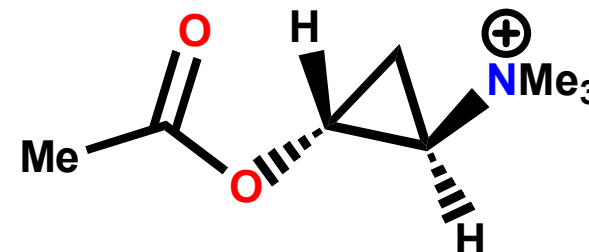
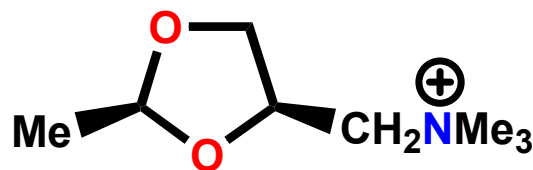
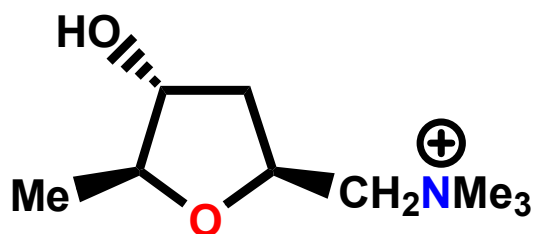
Conformação da Ach



8. Conformação ativa da acetilcolina

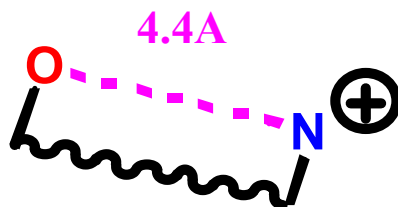


Análogos rígidos de acetilcolina

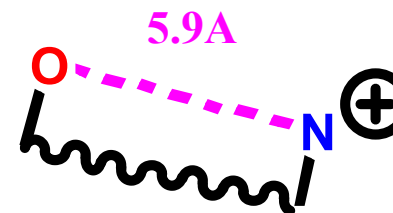


MUSCARINE

- Ligações com rotação livre são 'bloqueadas' em um sistema anelar
- Número restrito de conformações possíveis
- Várias estruturas sintetizadas, mas não foi possível identificar uma conformação bioativa específica para Ach
- Distância entre o **éster** e o **nitrogênio**: importante para reconhecimento no receptor

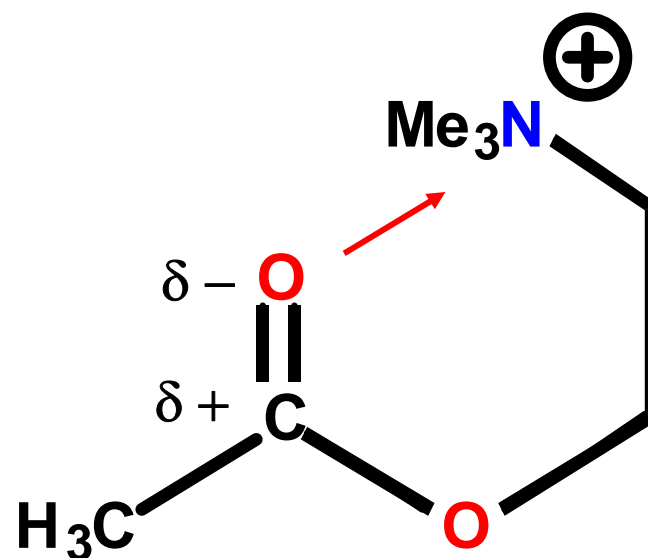


Receptor
Muscarínico



Receptor
nicotínico

9. Instabilidade da acetilcolina



- Participação de grupo vizinho (assitência anquimérica)
- Aumento da eletrofilicidade do carbono carbonílico
- Aumento da reatividade junto a nucleófilos

10. Planejamento de agonistas colinérgicos



Requisitos

- **Tamanho correto**
- **Farmacóforo correto - éster e nitrogênio quaternário**
- **Aumento de estabilidade frente a ácidos e esterases**
- **Aumento de seletividade**

10. Planejamento de agonistas colinérgicos



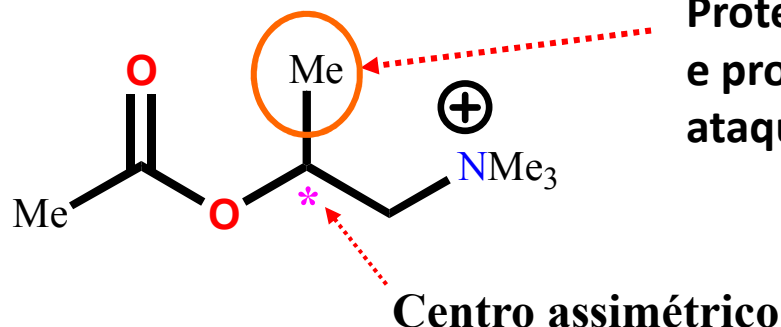
Uso de impedimento estérico

- **Impedimento estérico protege a função éster de ataque nucleofílico e enzimas**
- **Tamanho do grupo que causará impedimento é importante**
- **Deve ser volumoso suficiente para impedir hidrólise**
- **Deve ser pequeno o suficiente para se encaixar no receptor**



10. Planejamento de agonistas colinérgicos

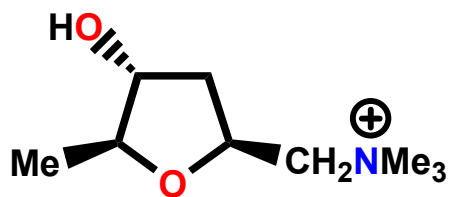
Metacolina



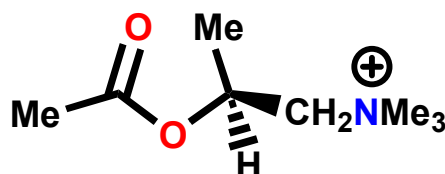
Protege da ação de esterases
e promove um impedimento para
ataque nucleofílico

Propriedades

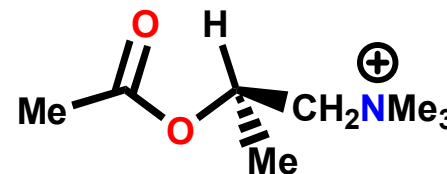
- Três vezes mais estável que acetilcolina
- Aumento do tamanho do grupo melhora a estabilidade mas diminui atividade
- **Mais seletivo junto a receptores muscarínicos** que nicotínicos
- *S*-enantiômero é mais ativo que *R*-enantiômero
- Stereoquímica é semelhante à molécula de muscarina
- Não é usado clinicamente



MUSCARINE



(*S*)



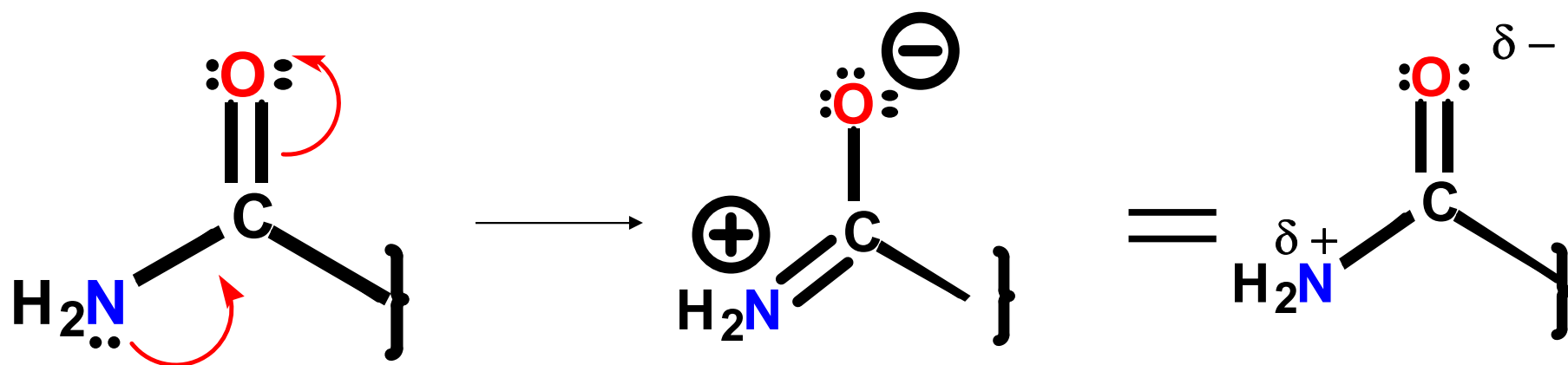
(*R*)

10. Planejamento de agonista muscarínico

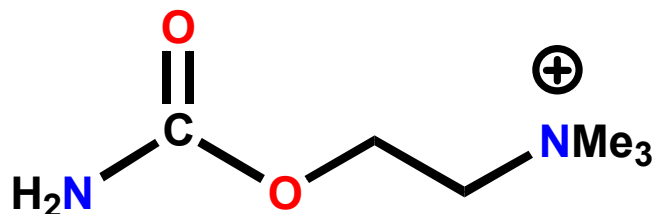


Uso de fatores eletrônicos

- Substituição de éster por grupo uretano
- Estabilização do grupo carbonílico



10. Planejamento de agonistas colinérgicos



Carbacol

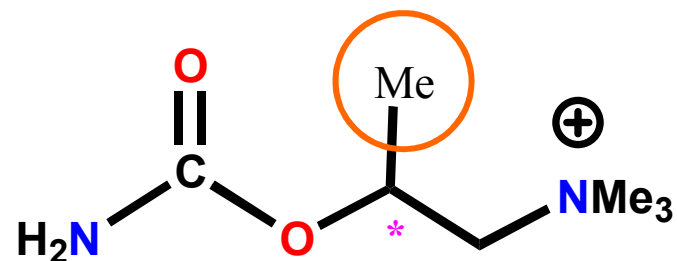
Propriedades

- Resistente a hidrólise
- Longa duração
- NH_2 and CH_3 possuem o mesmo tamanho. Ambos ligam-se no bolsão hidrofóbico
- NH_2 e CH_3 - bioisósteros
- Atividade muscarínica = atividade nicotínica
- Usado topicamente em Glaucoma

10. Planejamento de agonistas colinérgicos



Fatores estéricos + eletrônicos

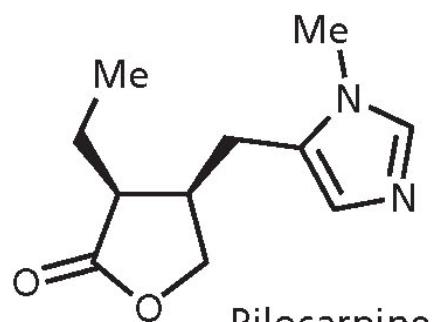


Betanecol

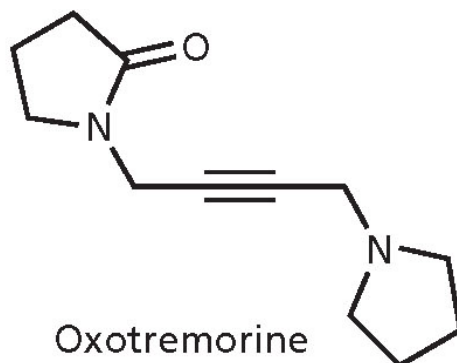
Propriedades

- Muito estável
- Oralmente ativo
- Seletivo para receptor **muscarínico**
- Usado para **estimular o trato gastrointestinal e bexiga após cirurgia**

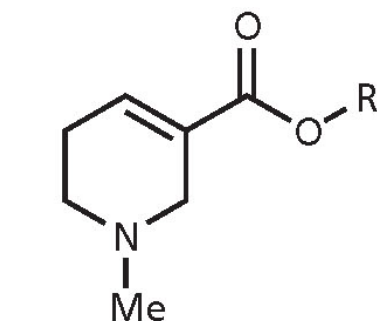
Agonistas Colinérgicos



Pilocarpine



Oxotremorine



Arecoline (R=Me) and analogues

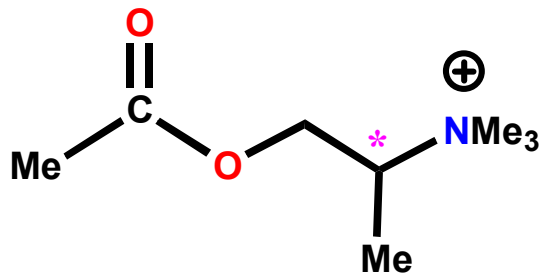
PN - Usado em Glaucoma

Esses 3 agonistas colinérgicos estão sendo considerados para uso em doença de Alzheimer (inibidores de AchE são preferencialmente usados)

10. Planejamento de agonistas colinérgicos



Agonista seletivo **nicotínico**



* asymmetric centre

Não é usado clinicamente

11. Uso de agonistas colinérgicos



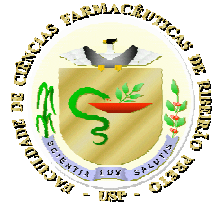
Agonista nicotínico seletivo

Tratamento de Myastenia gravis

- falha de acetilcolina no músculo esquelético causando fraqueza (*inibidores de AchE são preferidos*)

Agonista muscarínico seletivo

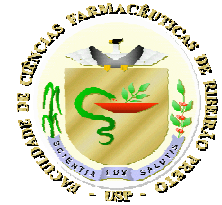
- Tratamento de glaucoma
- Estimulação do funcionamento do intestino e bexiga após cirurgia
- Tratamento de certos problemas cardíacos. Diminuição da atividade do músculo cardíaco e diminuição dos batimentos cardíacos



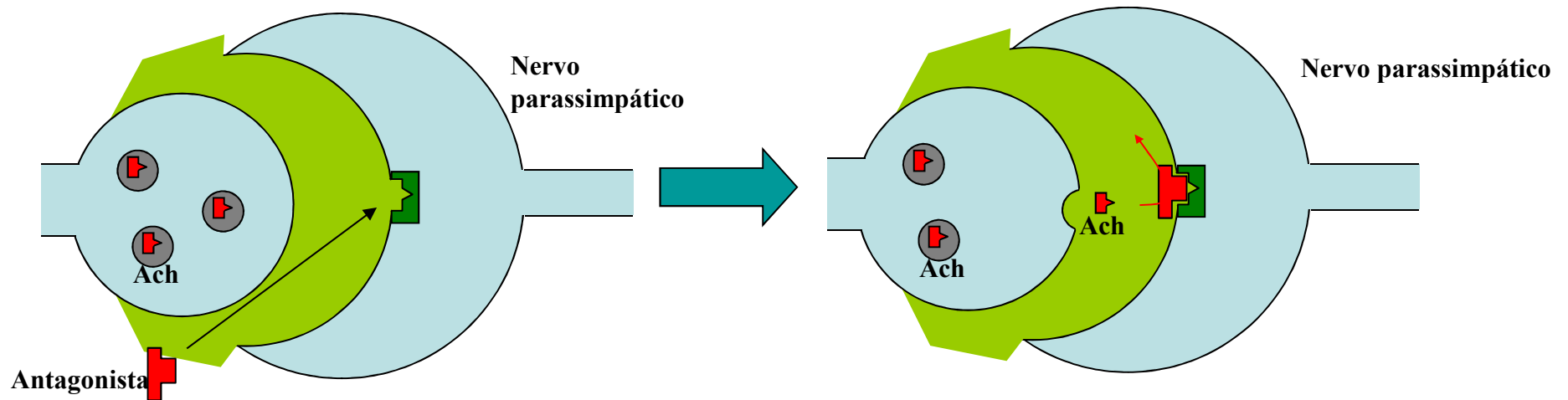
Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)

Antagonistas Colinérgicos (Receptor muscarínico)



- Fármacos que se ligam ao receptor colinérgico mas não o ativam
- Impedem a ligação do ligante natural Ach
- Têm efeitos opostos aos agonistas – diminuem a atividade de Ach



Antagonistas Colinérgicos (Receptor muscarínico)



Efeitos clínicos

- **Diminuem a salivação e secreção gástrica**
- **Relaxam o músculo liso**
- **Diminuem a motilidade do trato GI e bexiga**
- **Dilatam a pupila**

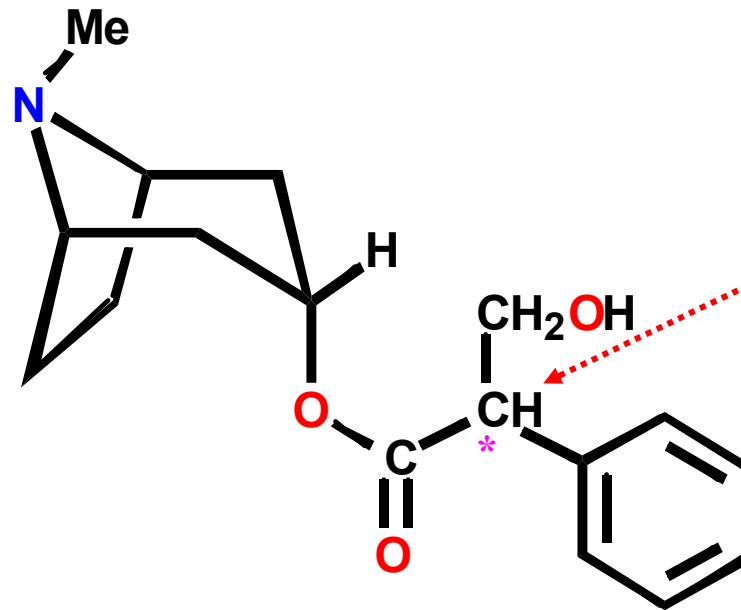
Usos

- **Interrompimento da digestão para realização de cirurgia**
- **Exames oftálmicos**
- **Alívio da úlcera péptica**
- **Tratamento da Doença de Parkinson**
- **Envenenamento por anticolinesterásicos**

Antagonistas Colinérgicos (Receptor muscarínico)



Atropina



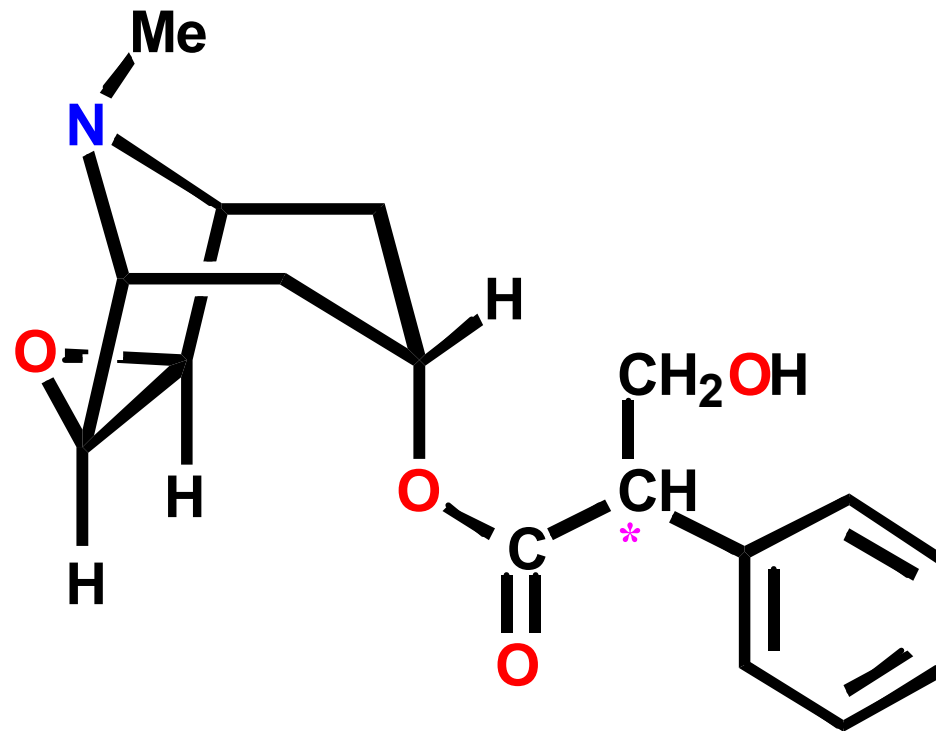
Facilmente
racemizável

- Forma racêmica de hiosciamina (enantiômero natural nas plantas Solanaceae)
- Fonte - raiz de *belladonna* (1831) (“deadly nightshade”)
- Usado como veneno
- Usado como fármaco
 - diminui a motilidade GI
 - antídoto em envenenamento por organofosforado
 - dilatação da pupila
- Efeitos no SNC - alucinações

Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)



Hioscine (escopolamina)

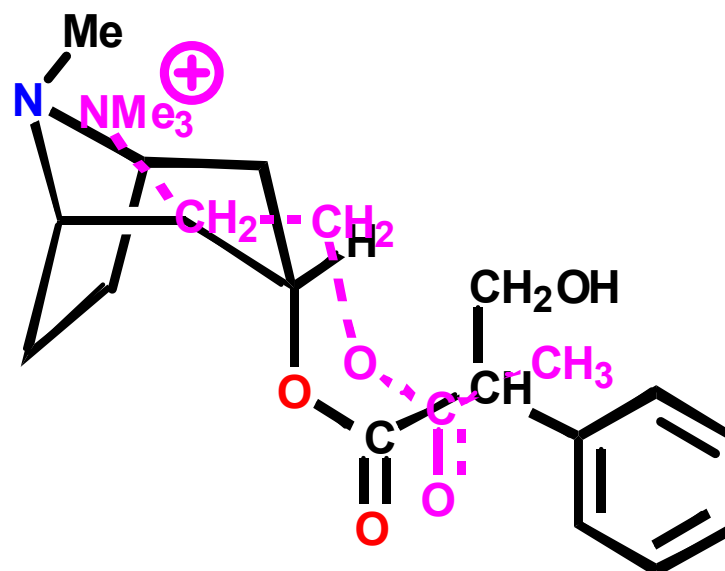


- Fonte – “thorn apple” (*Datura stramonium*)
- Uso - tratamento de Cinetose “*motion sickness*” (condição que se caracteriza pela sensação de enjoo ou náusea quando se anda em qualquer meio de transporte)
- Usado também como “true drug” (efeitos no SNC)

Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)

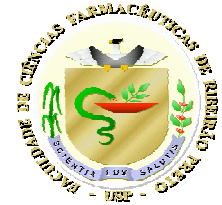


Comparação de atropina com acetilcolina

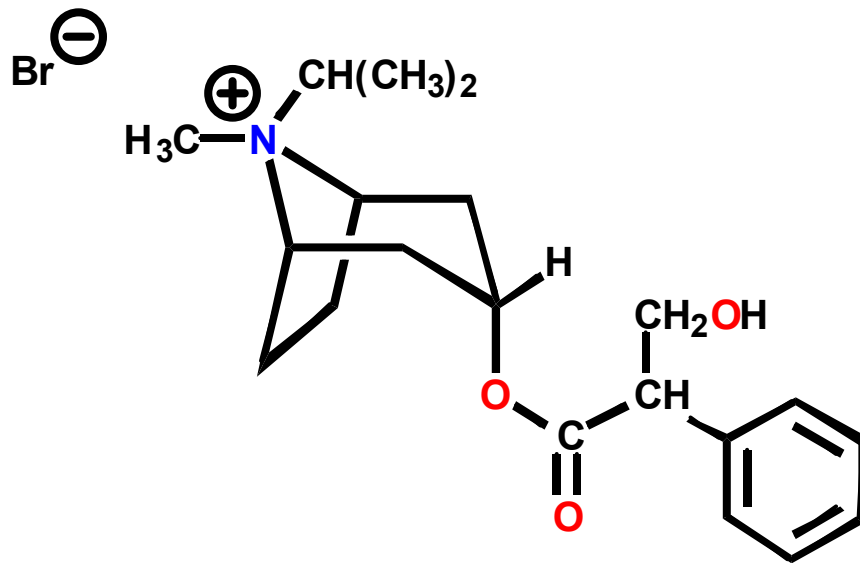


- Posições relativas do éster e nitrogênio são similares em ambas moléculas
- Nitrogênio da atropina é ionizado no organismo
- Amina e éster são grupos importantes de ligação (lig. iônica + lig-H)
- Anel aromático da atropina representa um grupo extra de ligação (vdw)
- Atropina liga-se no receptor com um padrão de encaixe diferente – não causando ativação
- Atropina liga-se de forma mais forte ao receptor do que Ach

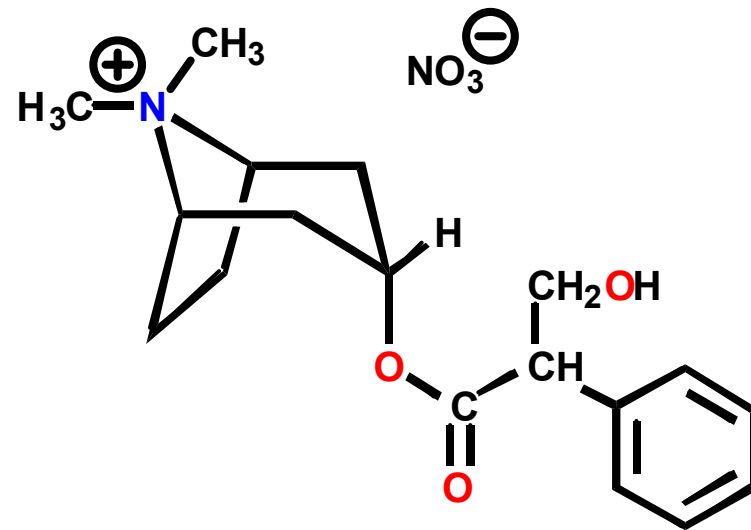
Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)



Análogos de atropina



Ipratropium
(broncodilator & anti-asmático)



Atropina methonitrate
(diminui motilidade
gastrointestinal)

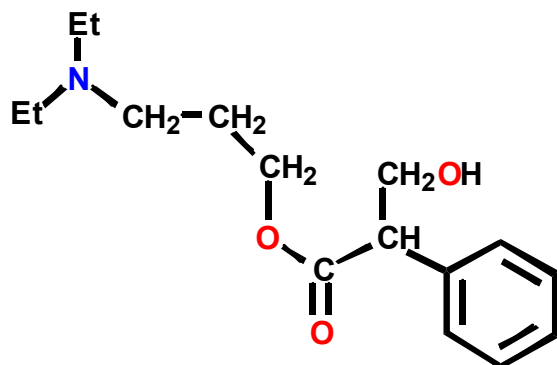
- Análogos são totalmente ionizados
- Análogos incapazes de atravessar a barreira hemato-encefálica
- Nenhum efeito no SNC é observado

Antagonistas Colinérgicos (Receptor muscarínico)

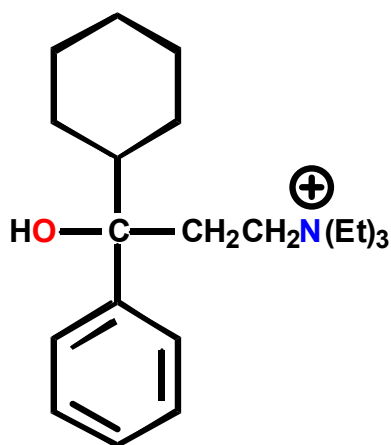


Análogos estructuralmente simplificados

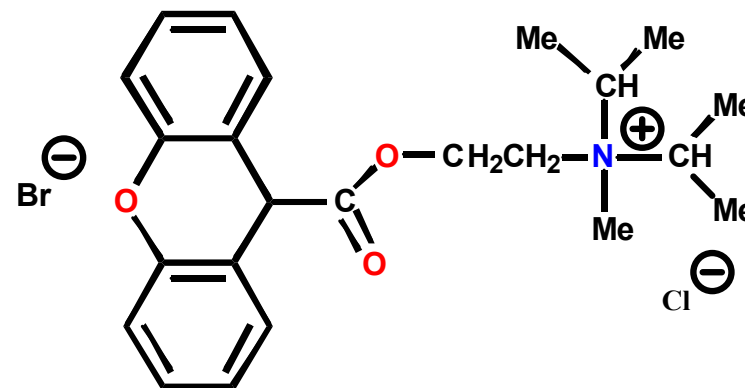
Grupo Farmacofórico = **éster** + **amina básica** + **anel aromático**



Amprotropine



Tridihexethyl bromide

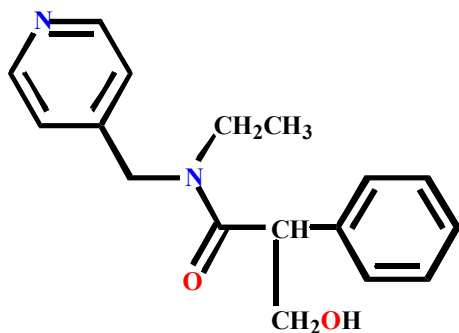


Propantheline chloride

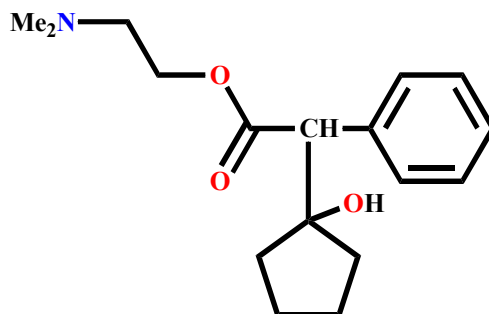
Antagonistas Colinérgicos (Receptor muscarínico)



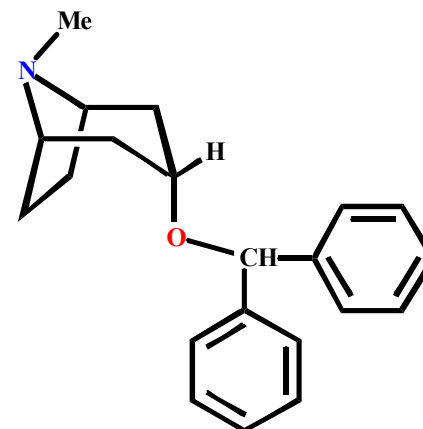
Análogos simplificados



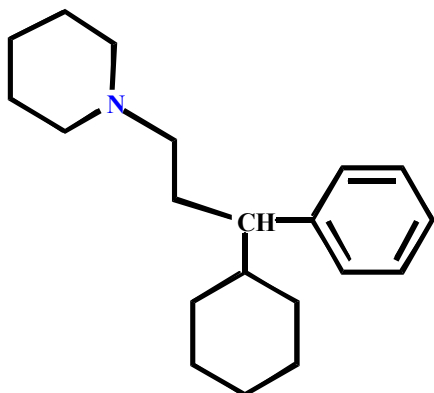
Tropicamide
(oftálmico)



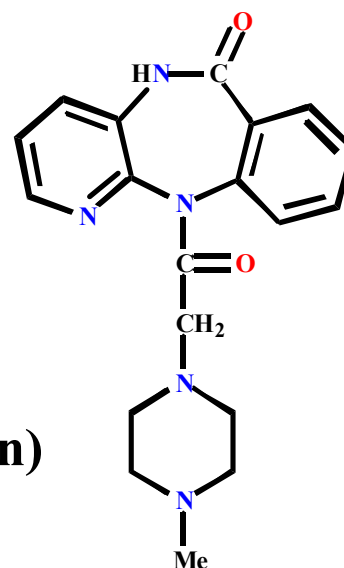
Cyclopentolate
(oftálmico)



Benztropine
(Doença de Parkinson)



Benzhexol
(Doença de Parkinson)

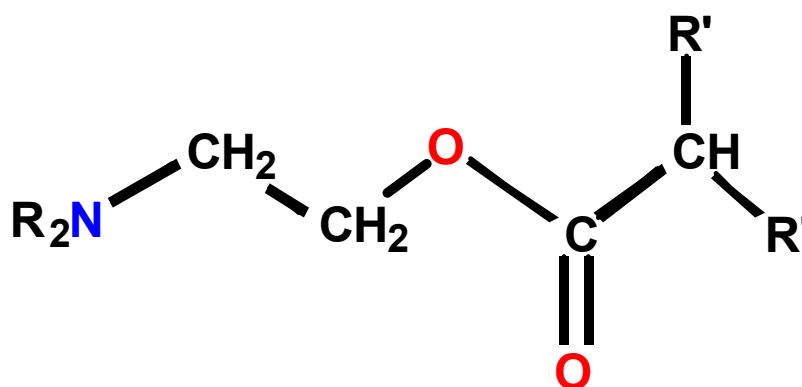


Pirenzepine
(anti-ulcera)

Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)



REA de Antagonistas

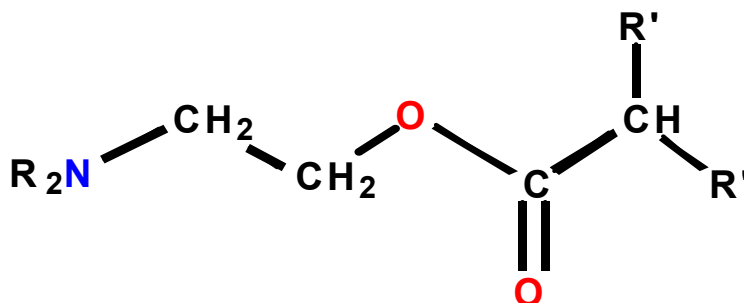


R' = Aromático or
Heteroaromático

Fatores importantes

- **Amina terciária** (ionizada) ou um **nitrogênio quaternário**
- **Anel aromático**
- **Éster**
- Grupos *N*-Alquil (R) podem ser maiores que metil (diferentemente de agonistas)
- Grupo acil contendo grupamentos volumosos
- R' = anel aromático ou heteroaromático
- Ramificações contendo anéis aromático/heteroaromático são importantes

REA: Agonistas x Antagonistas



R' = Aromático or
Heteroaromático

REA de Antagonistas

Amina terciária (ionizada)
ou nitrogênio quaternário]

Éster

Grupos *N*-Alquil (R) podem ser
maiores que metila

R'=aromático ou heteroaromático
(Anéis Ar são importantes em
forma de “T” ou “Y”)

REA de Agonistas

Nitrogênio quaternário

Éster

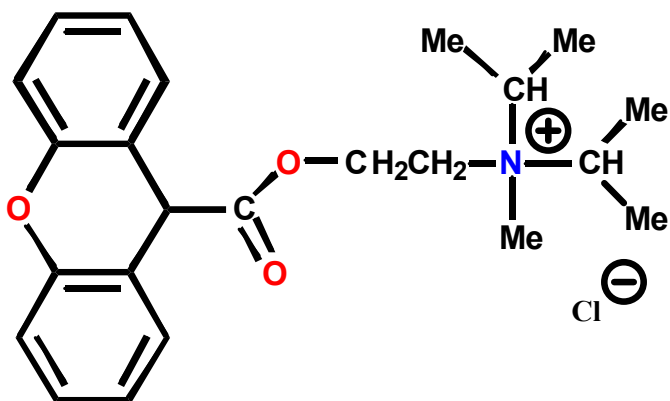
Grupo *N*-Alquil = metila

R = R' = H (CH₃)

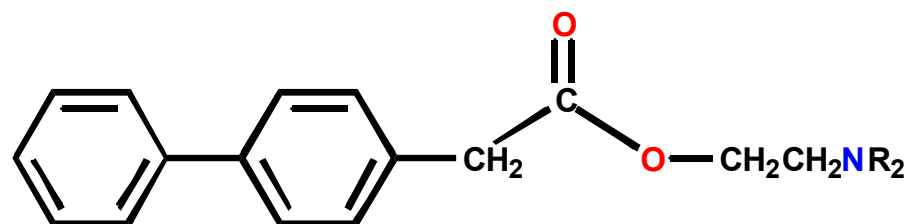
Antagonistas colinérgicos (receptor muscarínico)



REA de Antagonistas



Ativo



Inativo

Antagonistas colinérgicos



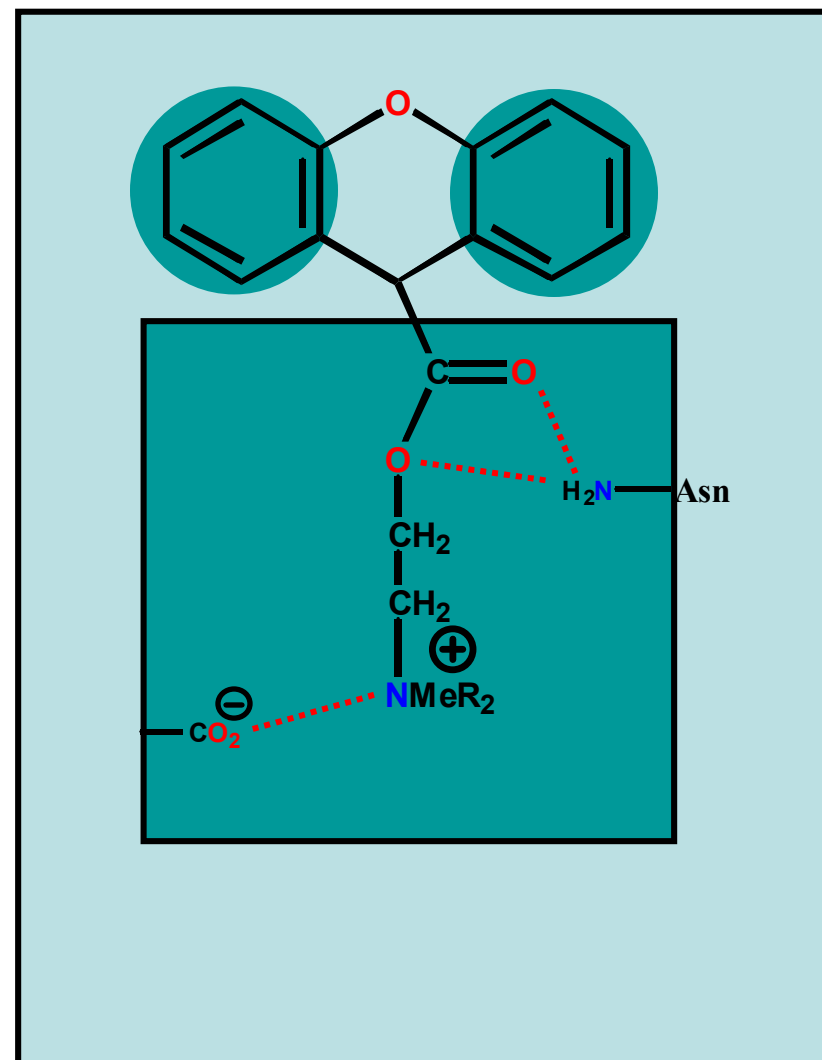
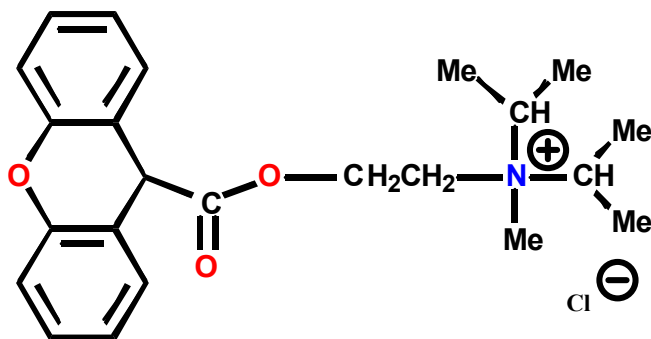
Sítio de ligação para Antagonistas



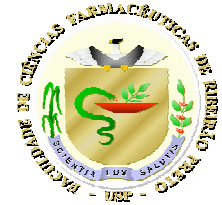
Antagonistas colinérgicos (Receptor muscarínico)



Sítios de ligação de antagonistas

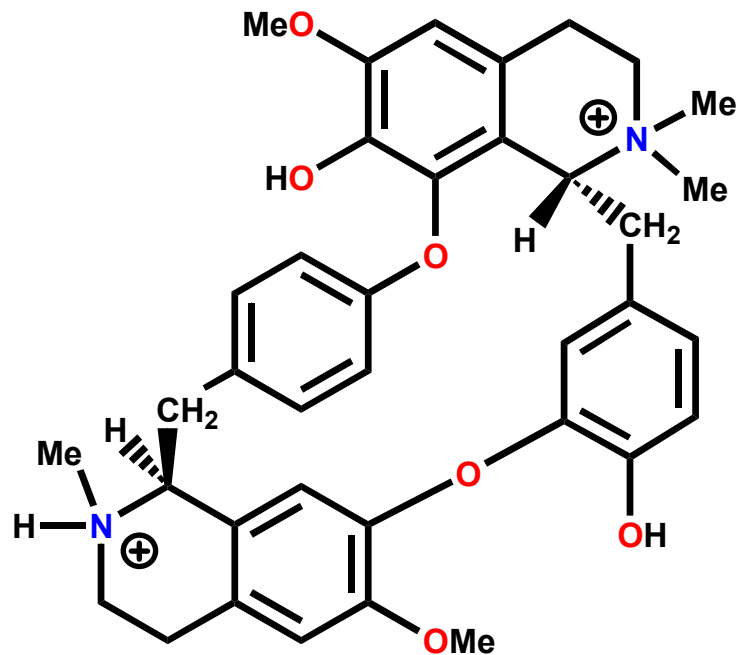


Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



Curare

- Extraído da planta *Chondrodendron tomentosum*
- Usado como veneno em flechas por índios
- Causa paralisia (bloqueia o sinal de Ach para os músculos)
- Princípio ativo = tubocurarina



Tubocurarina

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



Farmacóforo

- **Dois centros quaternários em uma separação específica (1.15nm)**
- **Diferentes mecanismos de ação em relação a atropina e derivados**
- **Diferentes interações com o receptor**

Usos Clínicos

- **Bloqueador neuromuscular para operações cirúrgicas**
- **Permite diminuir e obter níveis mais seguros de anestésicos gerais**
- **Tubocurarina usada como bloqueador neuromuscular tem efeito colateral**

Março 2013: MP pede nova prisão para médica acusada de acelerar mortes em UTI

...Conforme a acusação, os pacientes foram **mortos por asfixia**, com uso do medicamento **Pavulon** e diminuição de oxigênio no respirador artificial.

<http://g1.globo.com/pr/parana/noticia/2013/03/mp-pede-nova-prisao-para-medica-acusada-de-acelerar-mortes-em-uti.html>



Wikipedia:

Pancuronium (trademarked as **Pavulon**) is a muscle relaxant with various purposes.

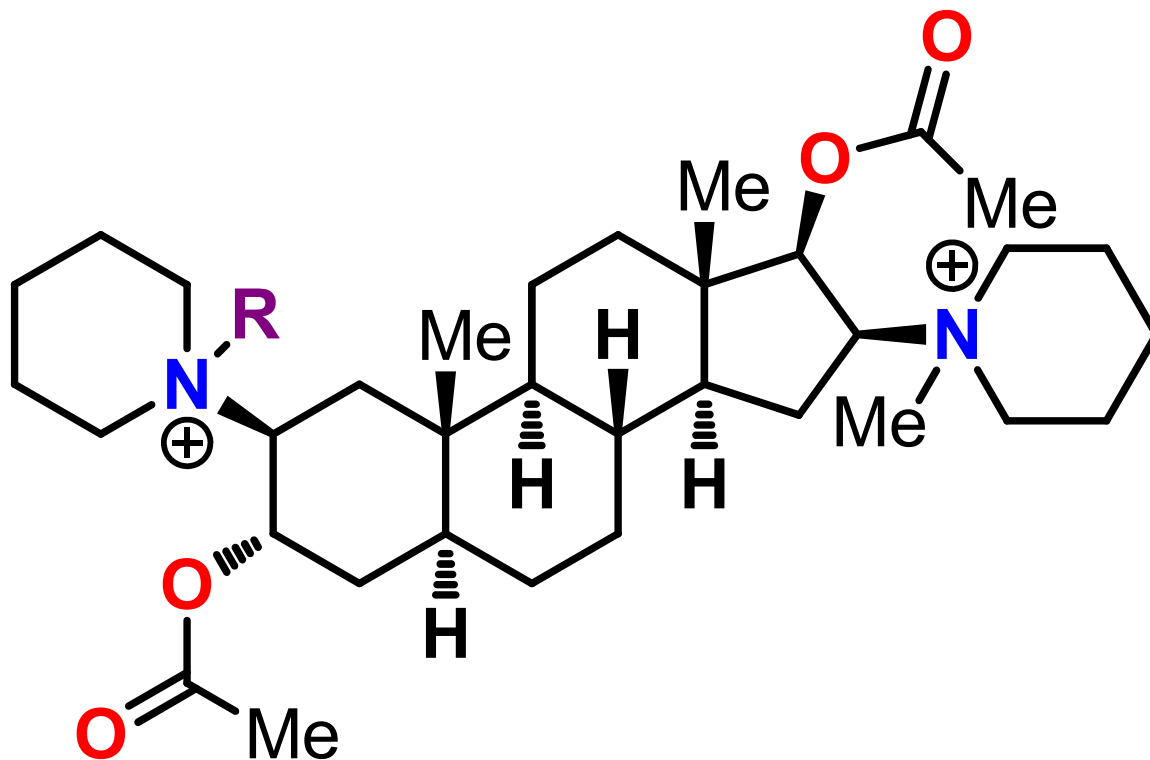
Pancuronium is used with general anaesthesia in surgery for muscle relaxation and as an aid to intubation or ventilation. It does not have sedative or analgesic effects.

It is the second of three drugs administered during most lethal injections in the United States

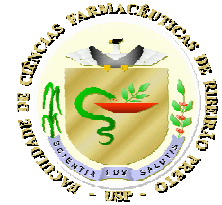
In Belgium and the Netherlands, pancuronium is recommended in the protocol for euthanasia. After administering sodium thiopental to induce coma, pancuronium is delivered in order to stop breathing



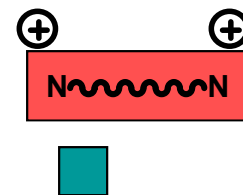
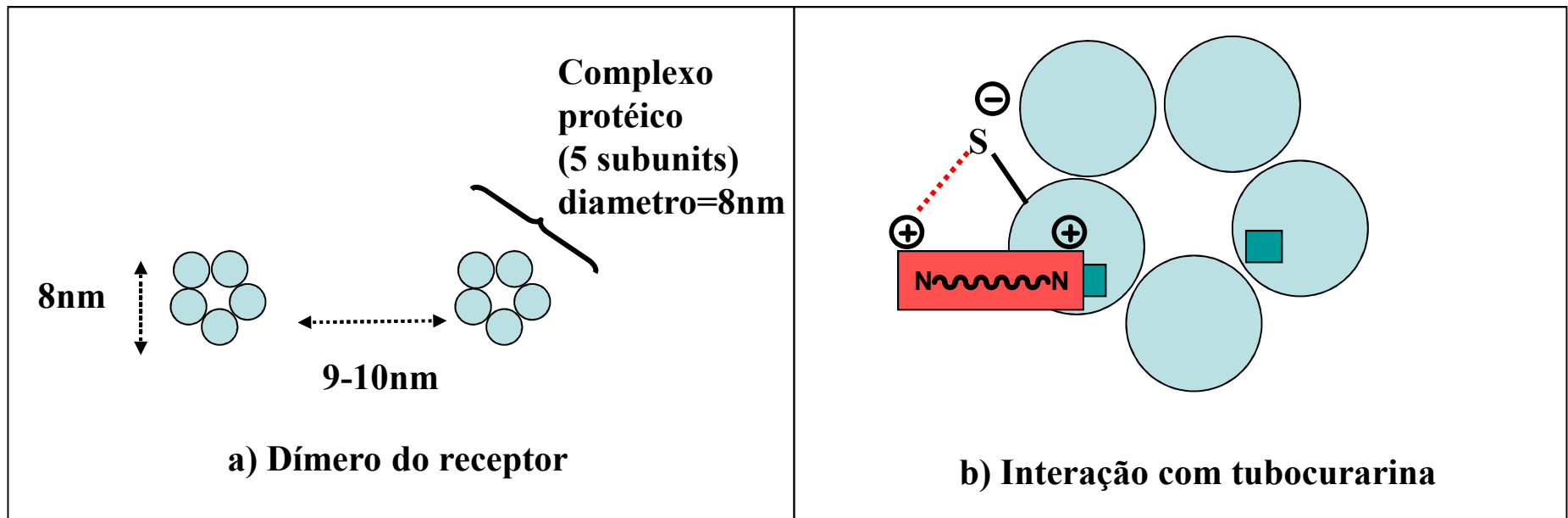
Vecurônio (R=H)



Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



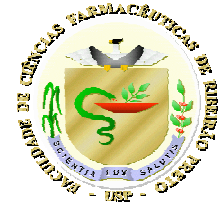
Ligação no receptor



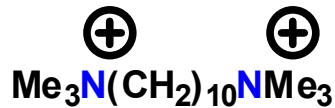
Tubocurarina

Sítio de ligação de Ach

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)

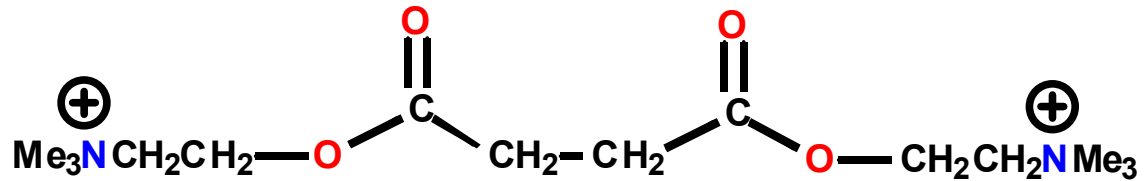


Análogos de tubocurarina



Decametônio

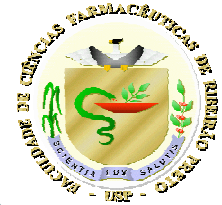
- Longa duração de ação
- Longo período de recuperação
- Efeitos colaterais no coração



Suxametônio

- Éster é incorporado na estrutura
- Curto período de ação (5 min)
- Rápido início
- Efeitos colaterais no gânglio autonômico

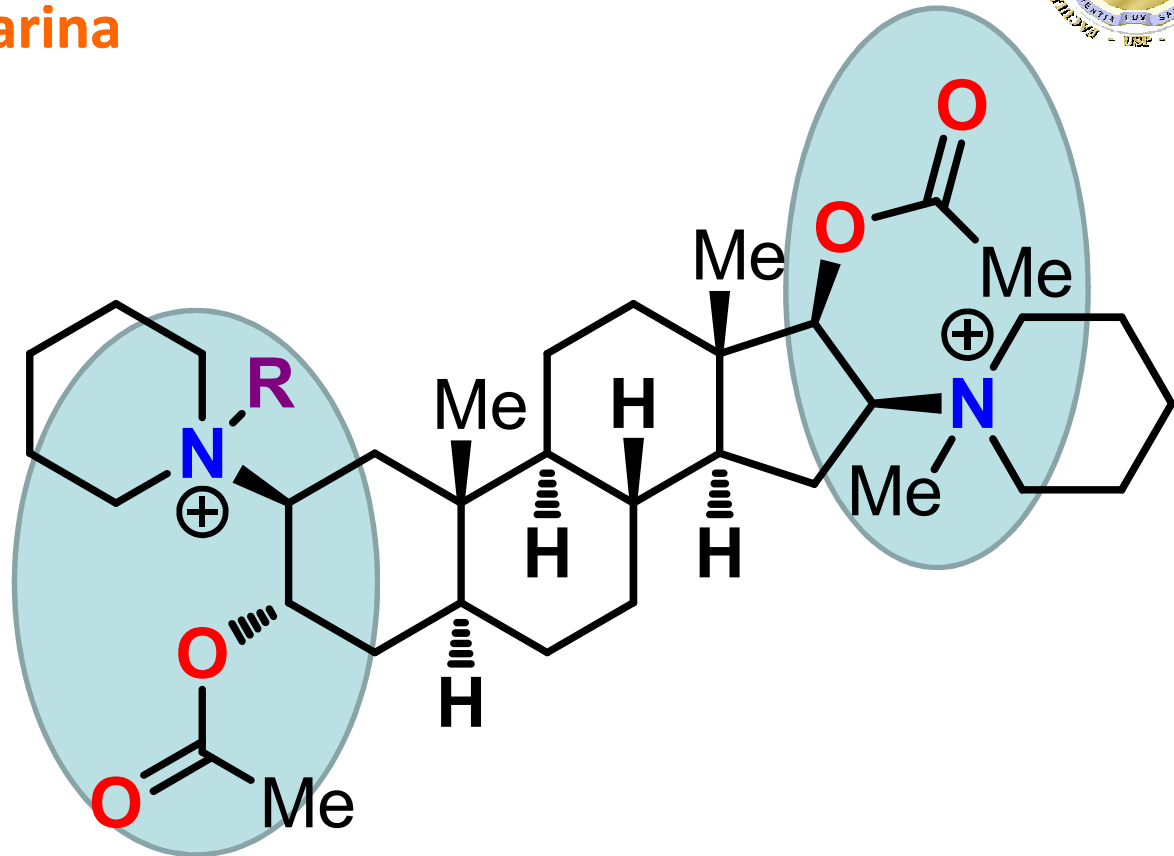
Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



Análogos da tubocurarina

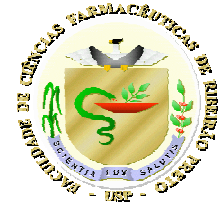
Pancurônio (R=Me)

Vecurônio (R=H)

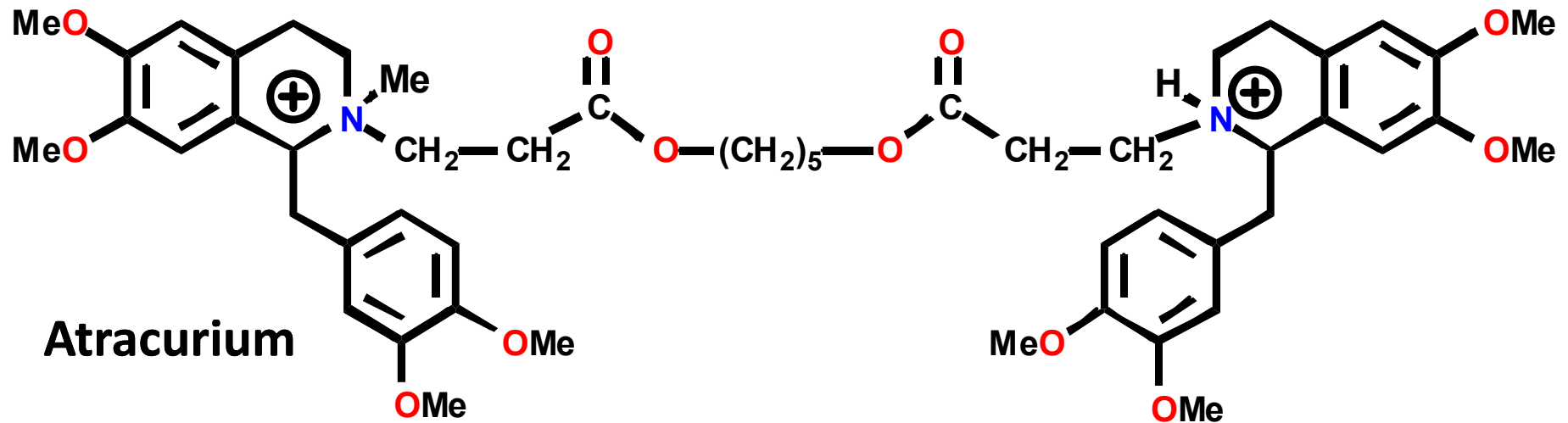


- Esteróide age como espaçante para os grupos quaternários (1.09nm)
- Grupos acila são adicionados no esqueleto de Ach
- Início da ação mais rápida que tubocurarina, mas menor que suxametônio
- Maior duração da ação do que suxametônio (45 min)
- Nenhum efeito na pressão sanguínea e poucos efeitos colaterais

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



Análogos de tubocurarina

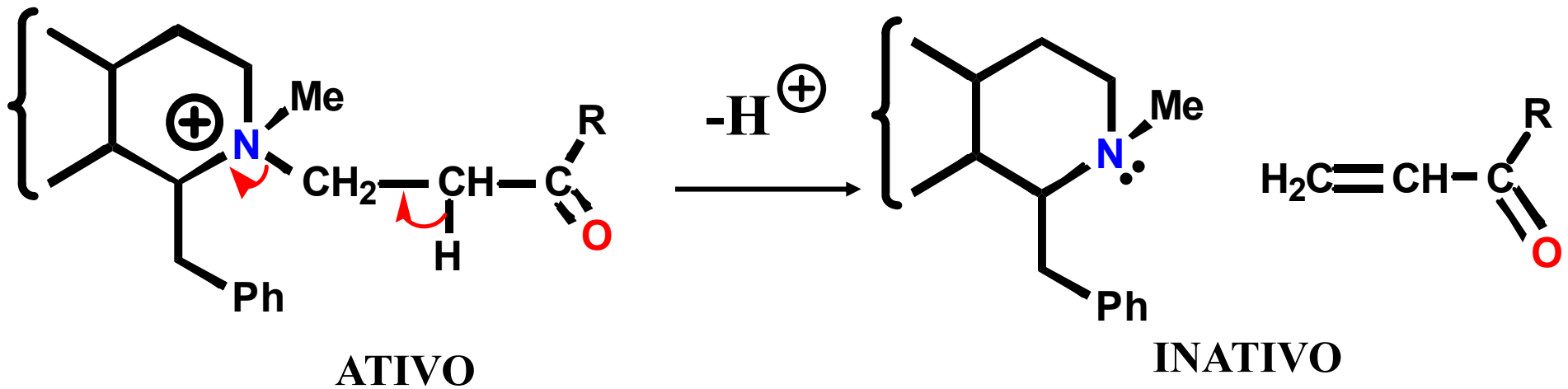


- Planejamento baseado em tubocurarina e suxametônio
- Não apresenta efeitos cardíacos indesejáveis
- Rapidamente clivado no sangue por via química e metabólica (**mecanismo auto-destrutivo**)
- Contorna problemas de variação de enzimas metabólicas no paciente
- Meia vida é de 30 minutos
- Administrado por via i.v.

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)



Análogos de tubocurarina



Atracurium é estável no pH ácido

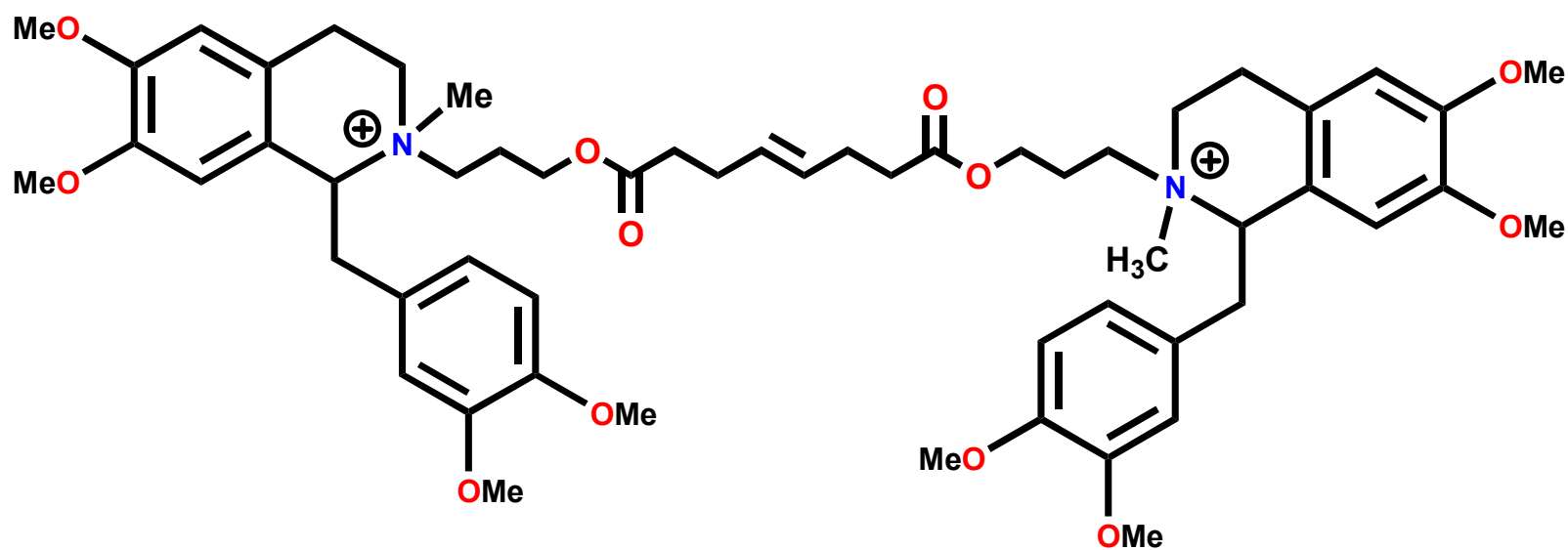
Eliminação de Hofmann ocorre no sangue: pH (7.4)

Antagonistas colinérgicos (Receptor nicotínico)

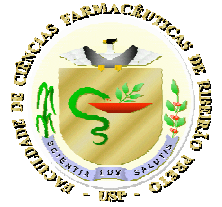


Análogos de tubocurarina

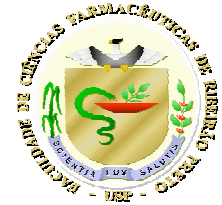
Mivacurium



- Rápido início de ação (2 min)
- Curta duração (15 min)



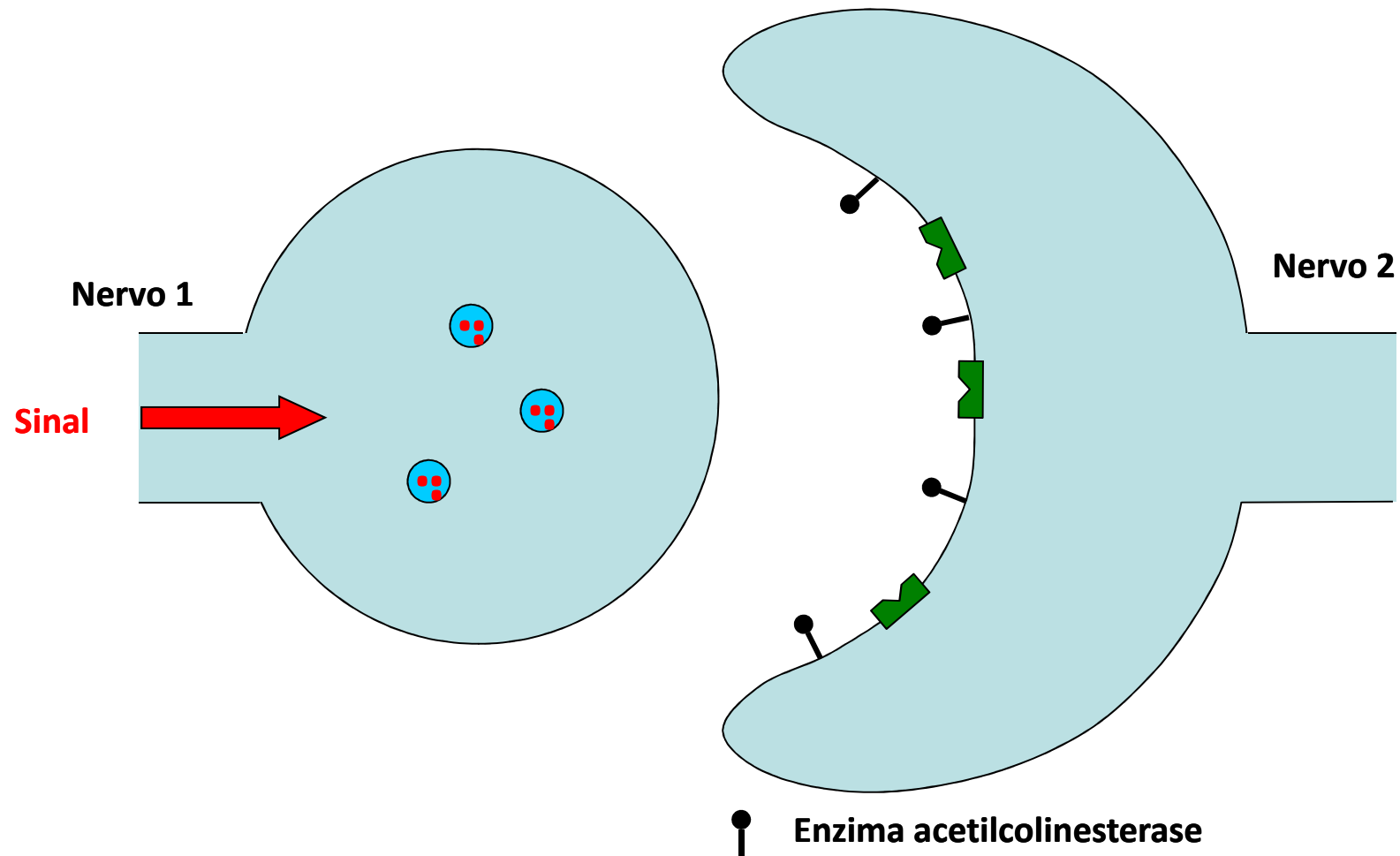
Inibidores de Acetilcolinesterase



Acetilcolinesterase

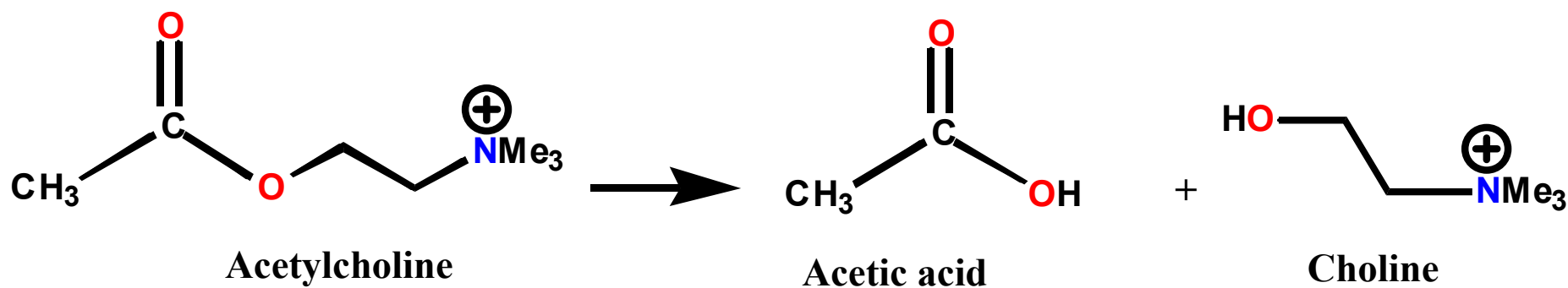
Função da enzima

- Hidrólise e desativação da Ach
- Impede que Ach reative o receptor



Acetilcolinesterase

Reação de hidrólise catalisada pela enzima



ativa

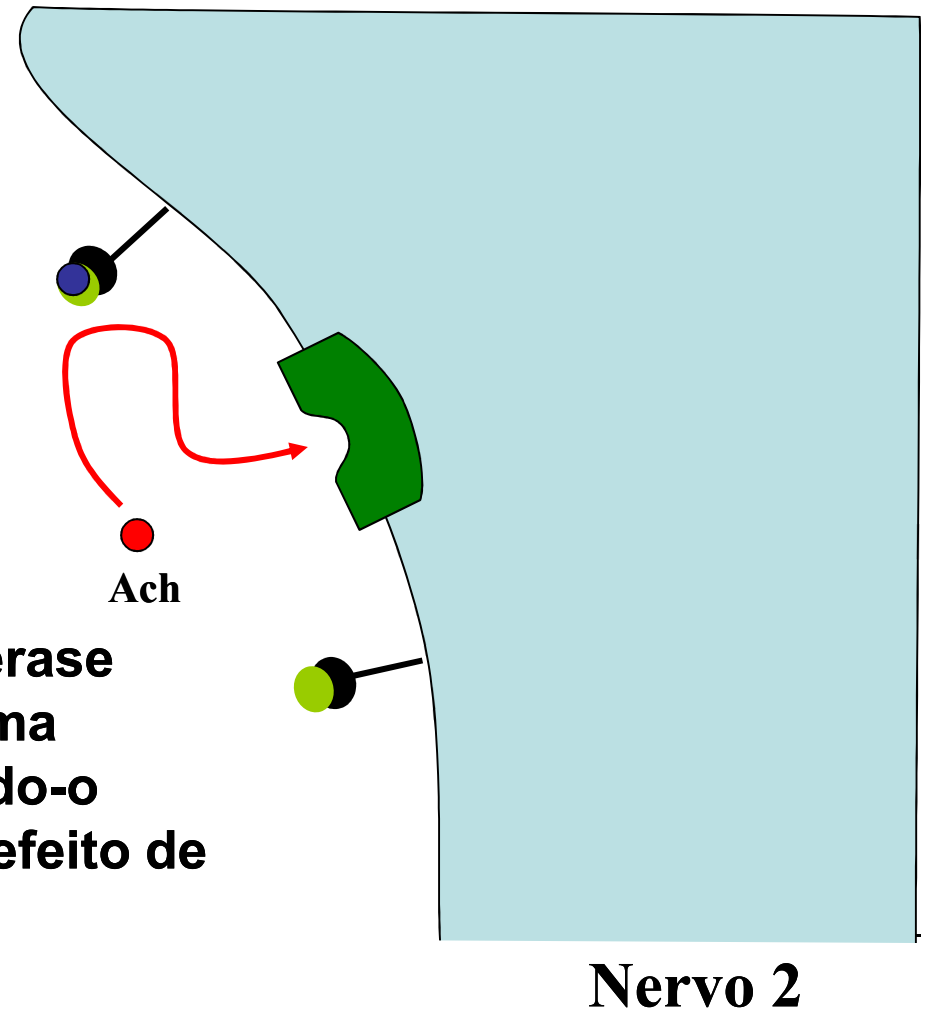
inativa



Acetilcolinesterase

Efeito da inibição

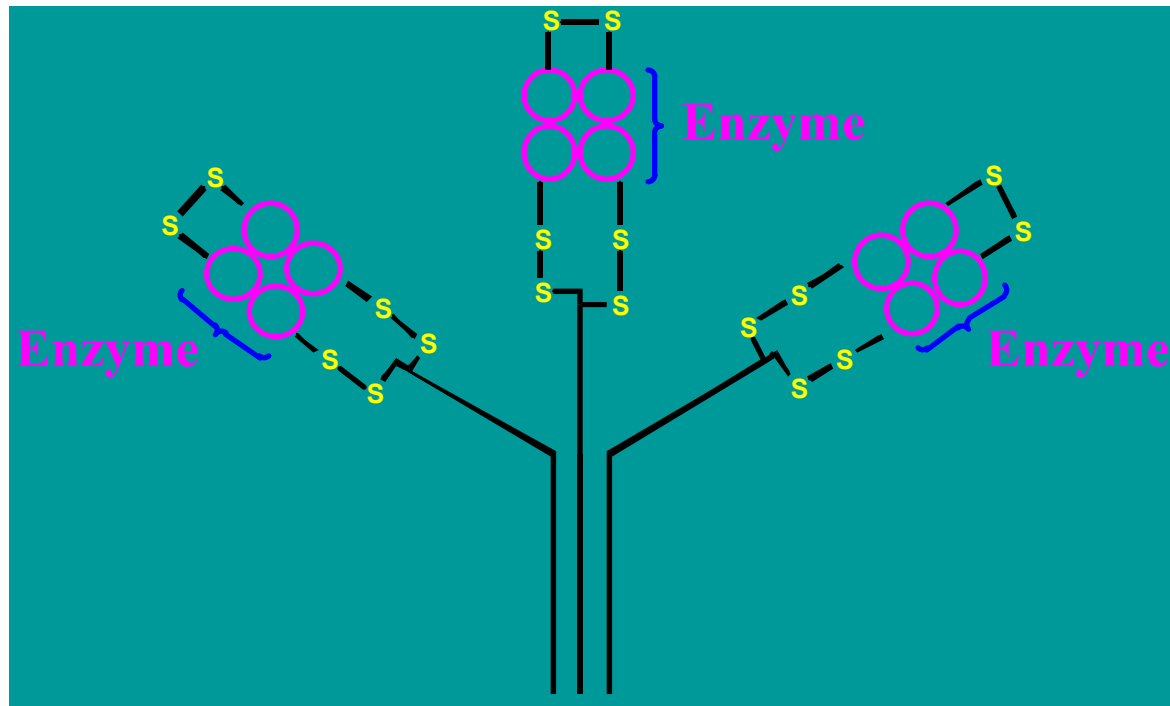
- Inibidor da enzima (Anticolinesterásico)



- Inibidor bloqueia a acetilcolinesterase
- Ach é incapaz de ligar-se na enzima
- Ach retorna ao receptor, reativando-o
- Inibidor da enzima tem o mesmo efeito de um **agonista colinérgico**

Acetilcolinesterase

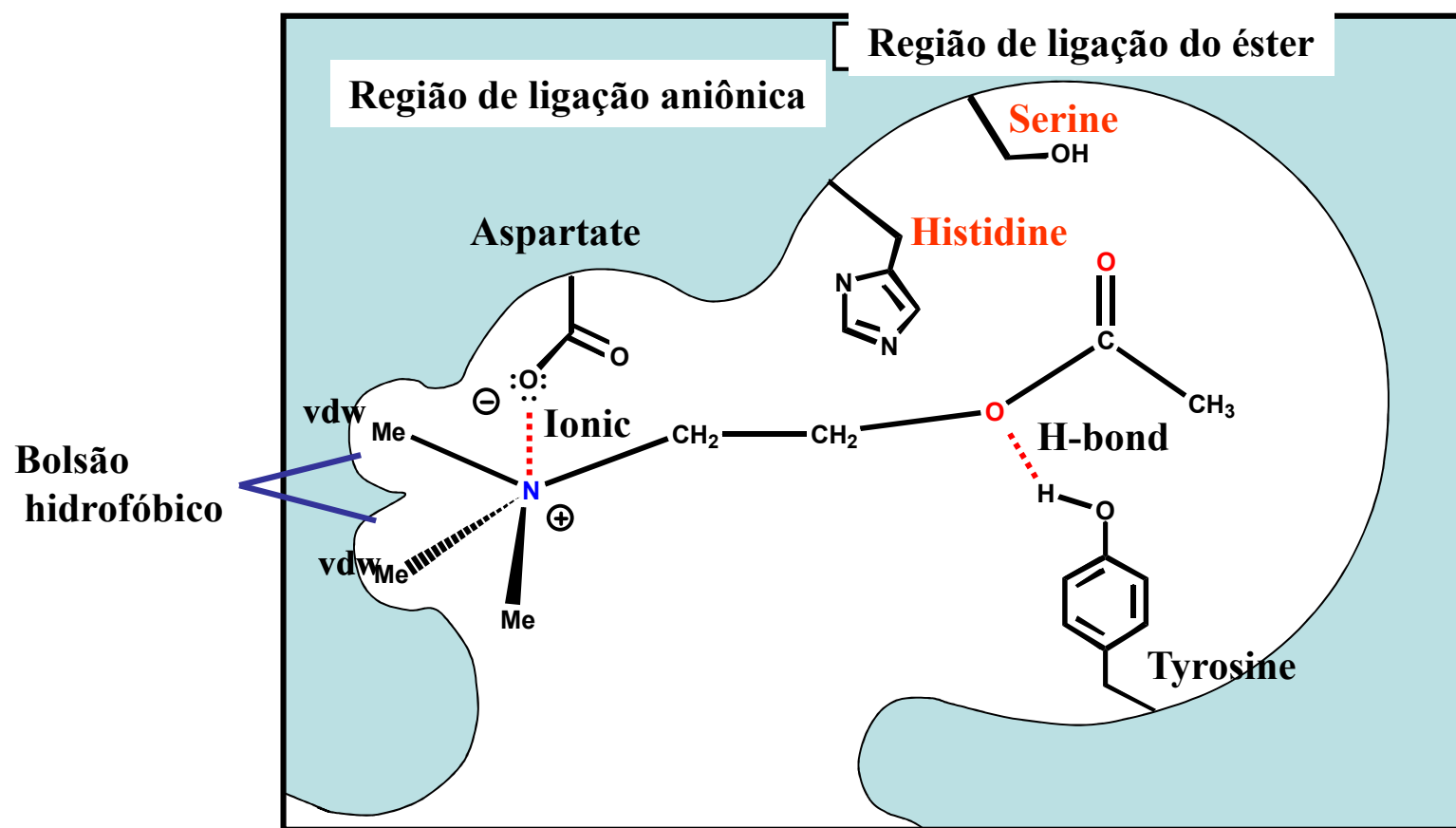
Estrutura do complexo enzimático



Formada por 3 ramificações, cada uma com 4 subunidades proteicas;
Cada subunidade proteica contém um sítio ativo
Cada enzima – 12 sítios ativos

Acetilcolinesterase

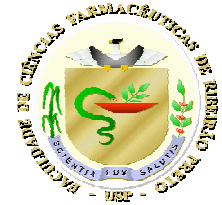
Sítio ativo – interações químicas



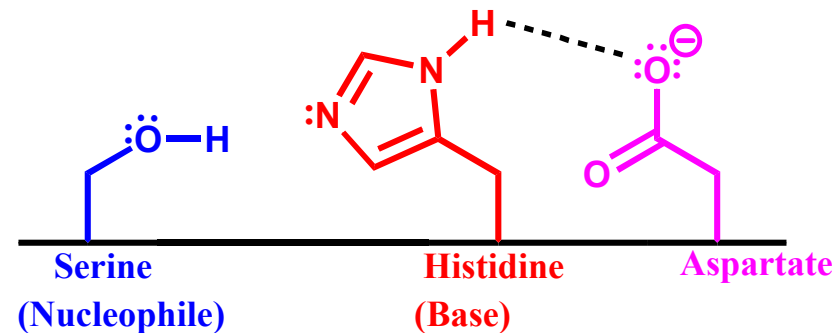
- Região de ligação aniônica semelhante ao receptor colinérgico
- A ligação e o encaixe induzido fixam ACh e enfraquecem as ligações
- A molécula é posicionada para reagir com os resíduos de **His** e **Ser**

Acetilcolinesterase

A tríade catalítica

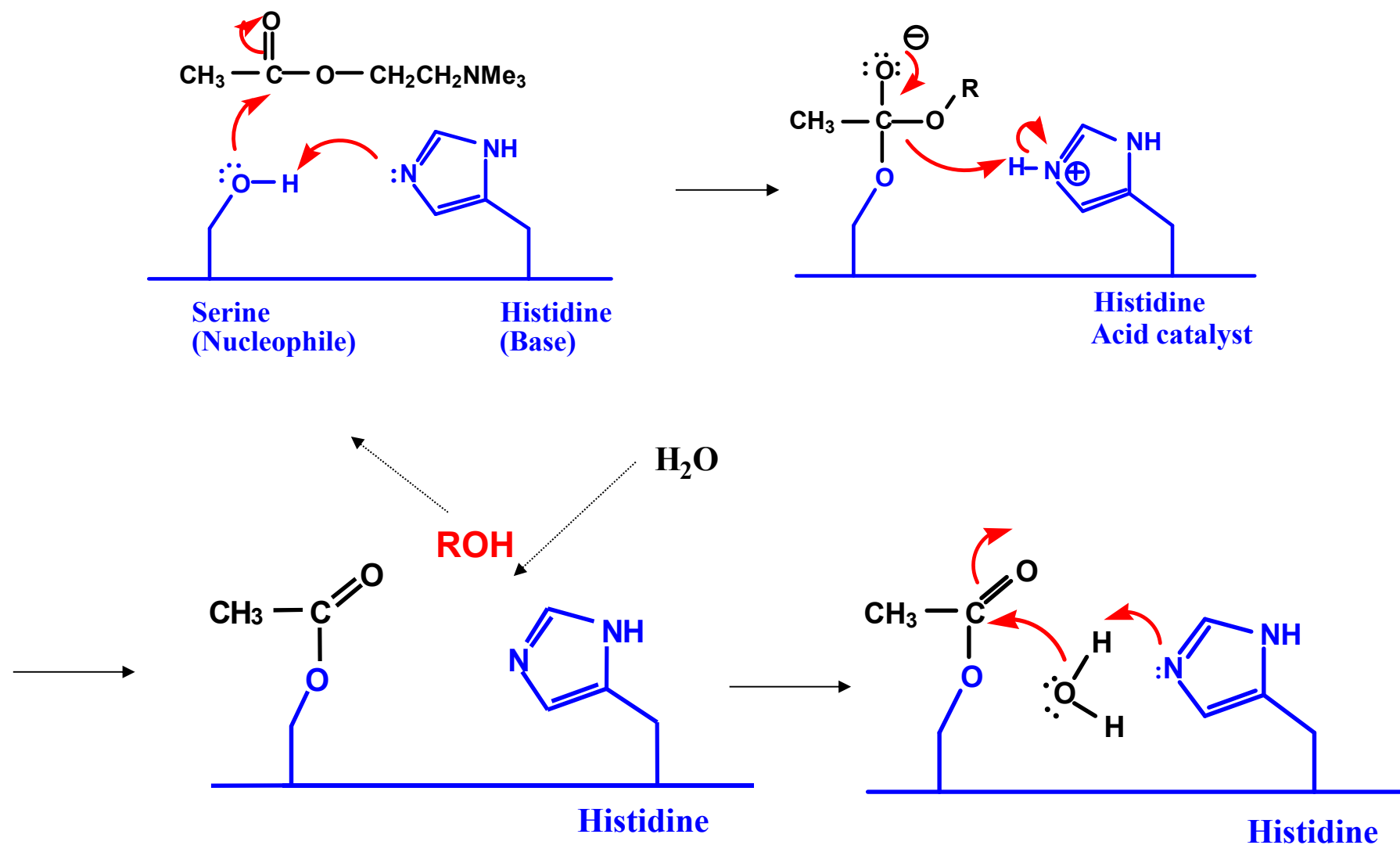


- Um resíduo de **aspartato** interage com o anel imidazol de **histidina** para orientá-lo e ativá-lo



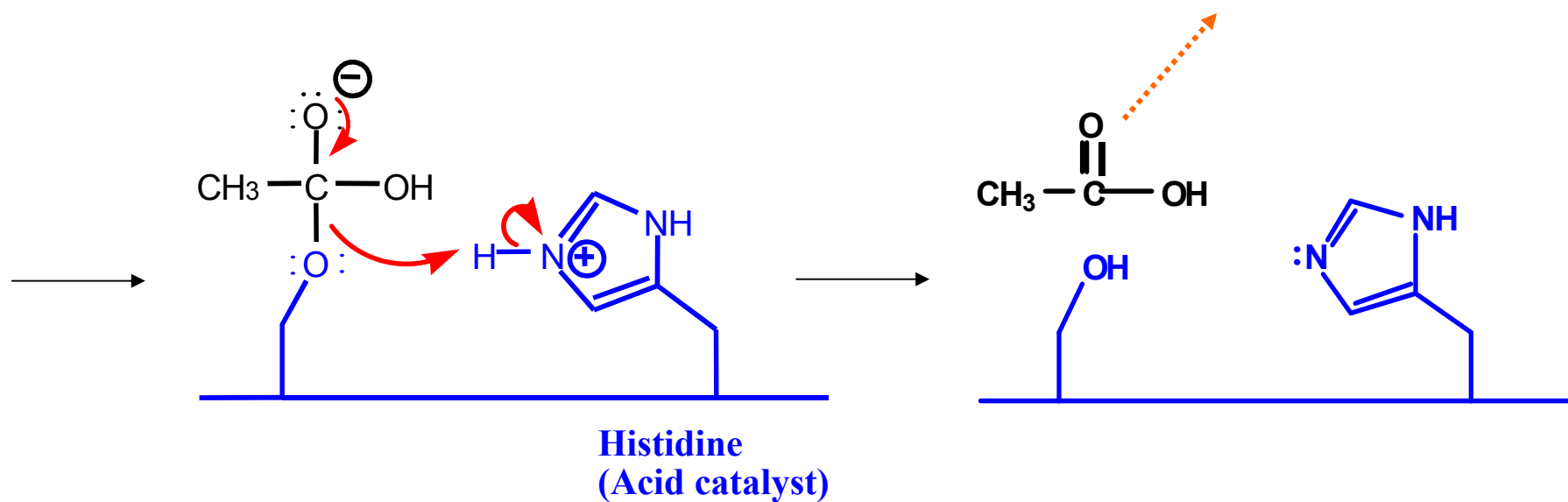
Acetilcolinesterase

Sítio ativo - Mecanismo da catálise



Acetilcolinesterase

Sítio ativo - Mecanismo de catálise



Acetilcolinesterase



- **Serina** e **água** são nucleófilos fracos
- O mecanismo é auxiliado pelo resíduo de **histidina** que age como catalisador ácido ou básico
- **Colina** e **serina** são grupos abandonadores fracos
- Grupo abandonador é auxiliado por **His** que age como um catalisador ácido
- Muito eficiente - 100×10^6 mais rápido do que hidrólise não catalisada
- Ach é hidrolisada em 100 μ secs quando atinge o sítio de ligação
- Um resíduo de aspartato é também envolvido no mecanismo

Anticolinesterásicos

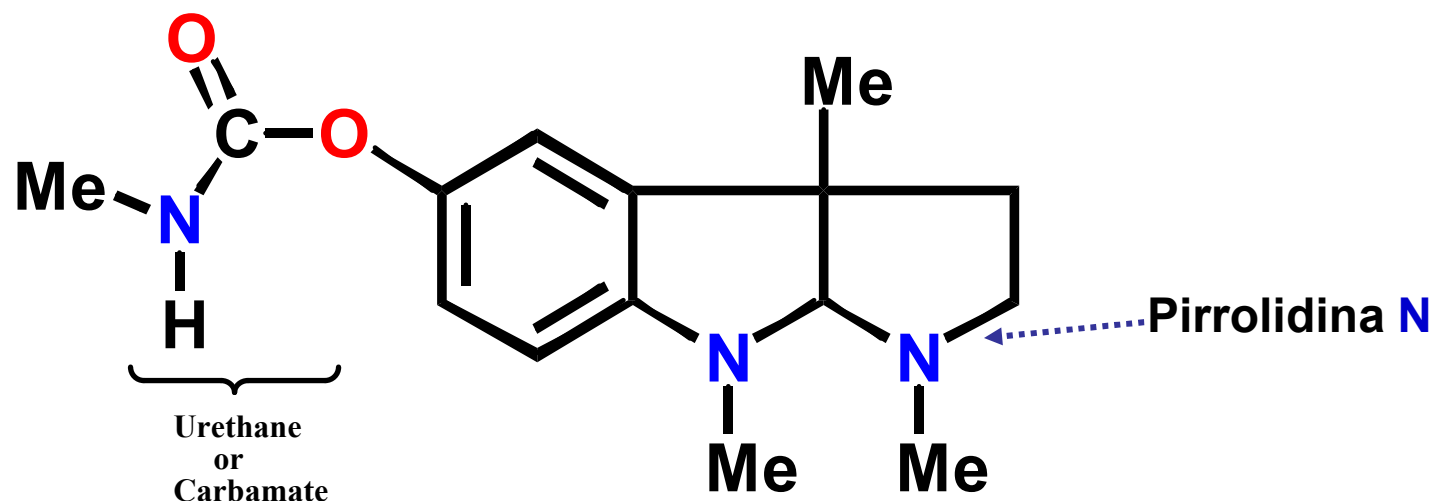


- **Inibidores da enzima acetilcolinesterase**
- **Bloqueiam a hidrólise de Ach**
- **Acetilcolina é capaz de reativar o receptor colinérgico**
- **Mesmo efeito de um agonista colinérgico**

Anticolinesterásicos

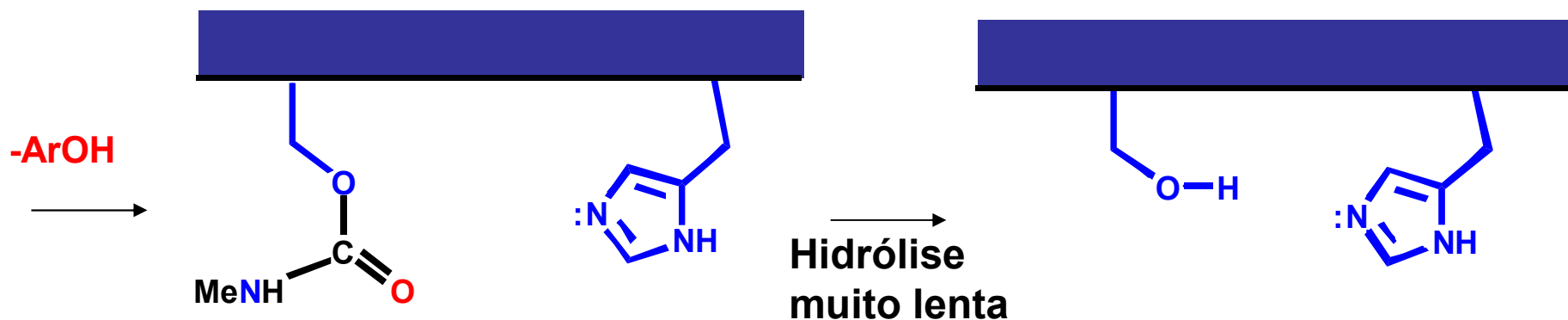
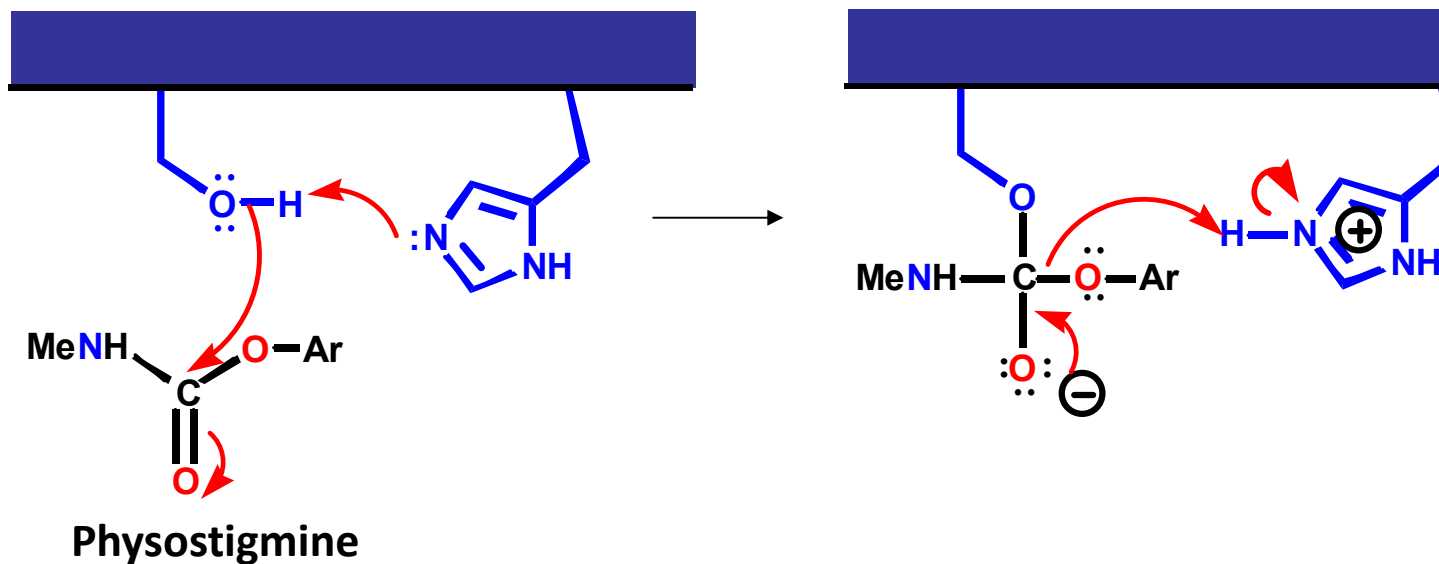
Fisostigmina (1925)

Qual N é mais básico????



- Produto natural isolado de “calabar bean” africano
- Carbamato é essencial (equivalente ao ester de Ach)
- Anel aromático é importante
- O N de Pirrolidina é importante (ionizado no pH sanguíneo)
- O N de Pirrolidina é equivalente ao nitrogênio quaternário de Ach

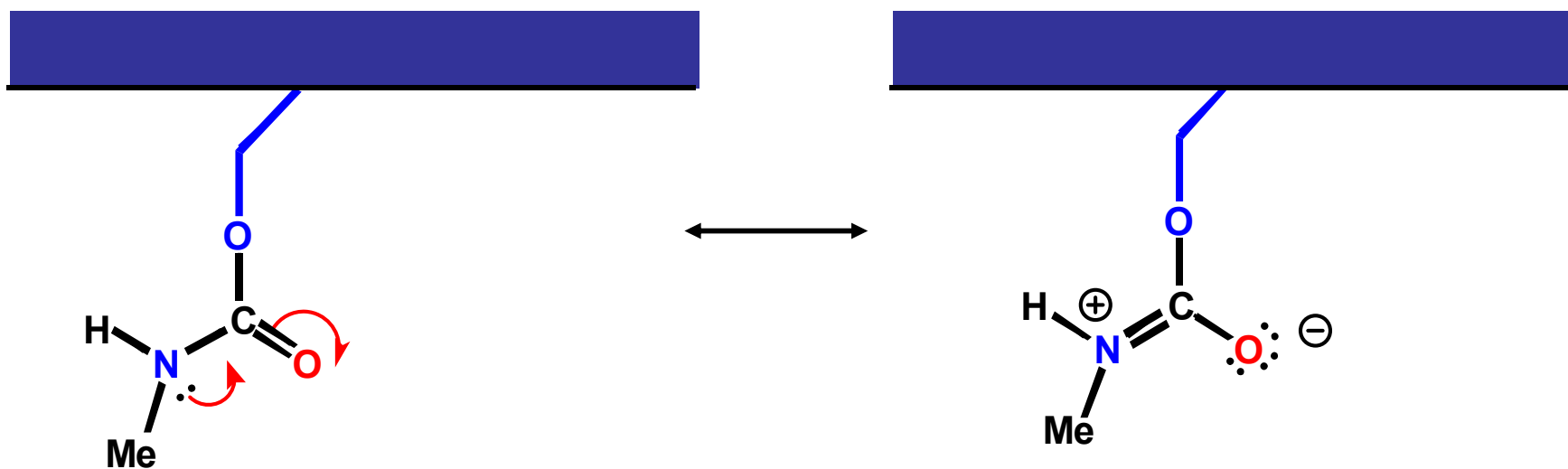
Mecanismo de ação



- ✓ Intermediário carbamoílico estável;
- ✓ Sítio ativo da AChE bloqueado

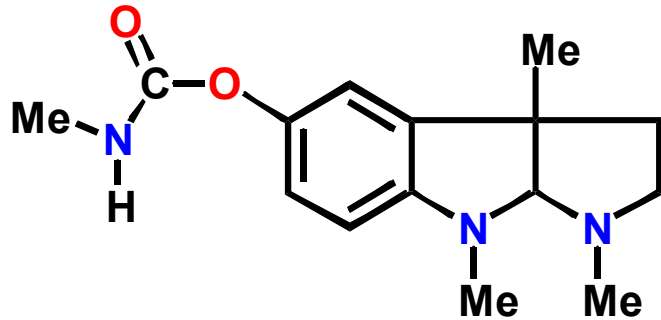
velocidade de hidrólise:
~ 40×10^6 vezes menor

Mecanismo de ação



Grupo carbonílico
“desativado”

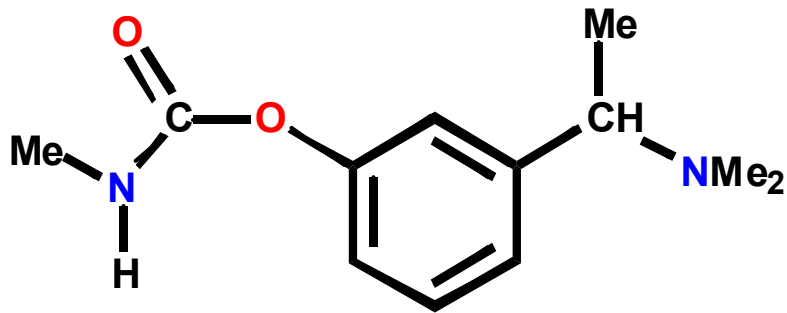
Fisostigmina (1925)



Uso terapêutico limitado:

- ✓ efeitos colaterais
- ✓ usos: **glaucoma** e **antídoto** para envenenamento por atropina

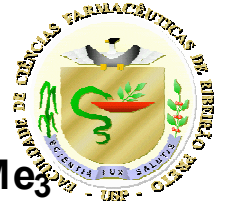
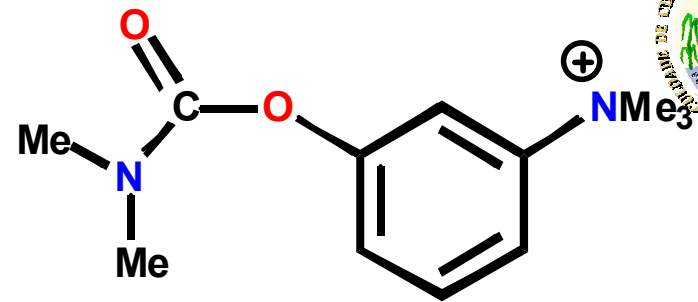
Análogos de Fisostigmina



(ionizado no pH do sangue)

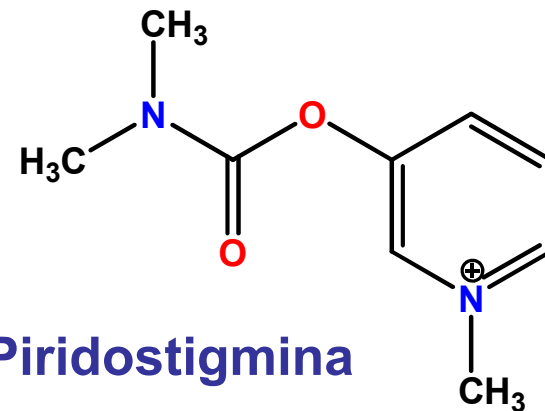
Miotina

- Análogo simplificado
- Suscetível a hidrólise química
- Atravessa a barreira hematoencefálica como base livre
- Efeitos colaterais no SNC



Neostigmina

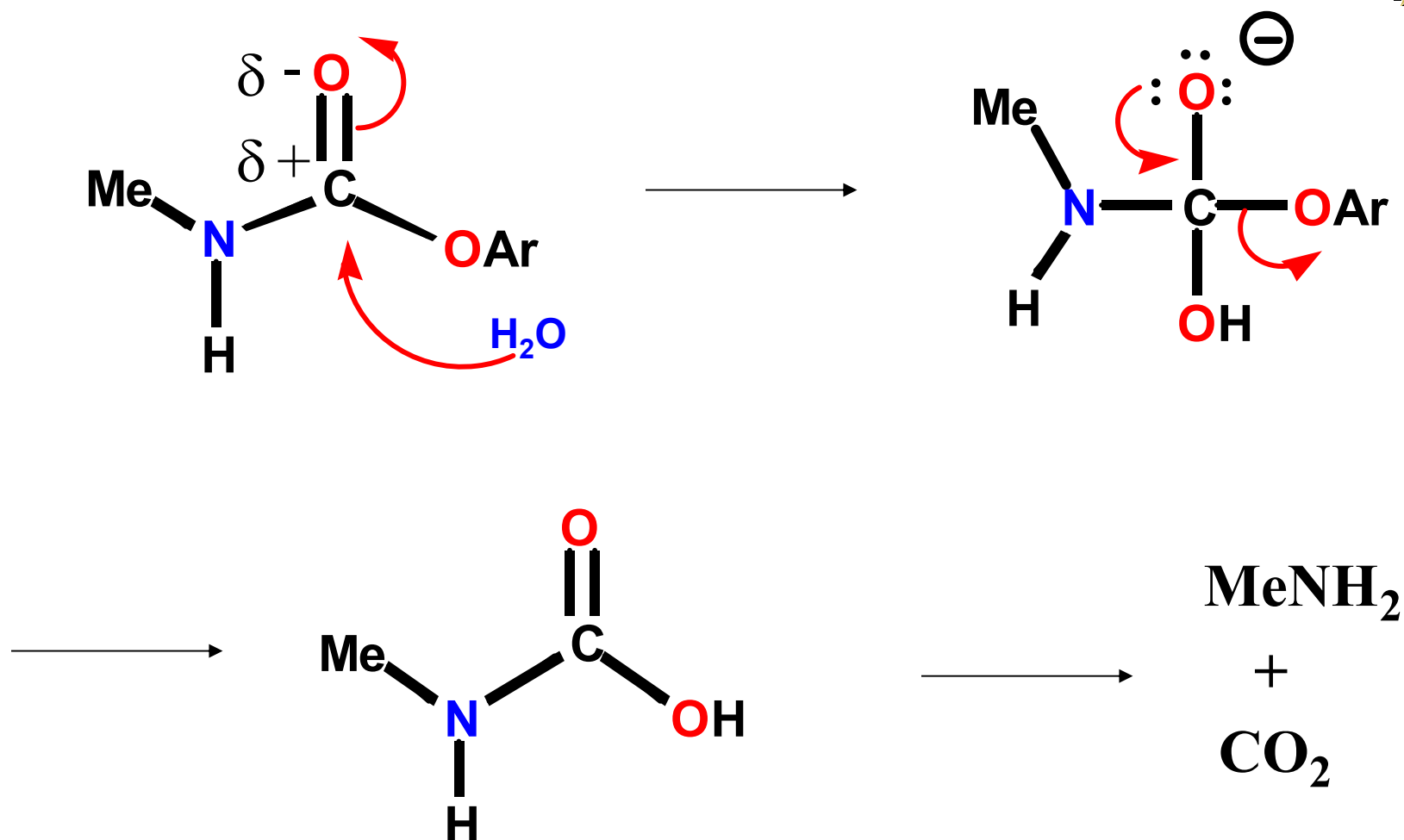
- Totalmente ionizada
- Não atravessa a BHE
- Não tem efeitos no SNC
- Mais estável a hidrólise
- O grupo metílico extra aumenta a estabilidade



Piridostigmina

Mecanismo de hidrólise química

Proposta 1



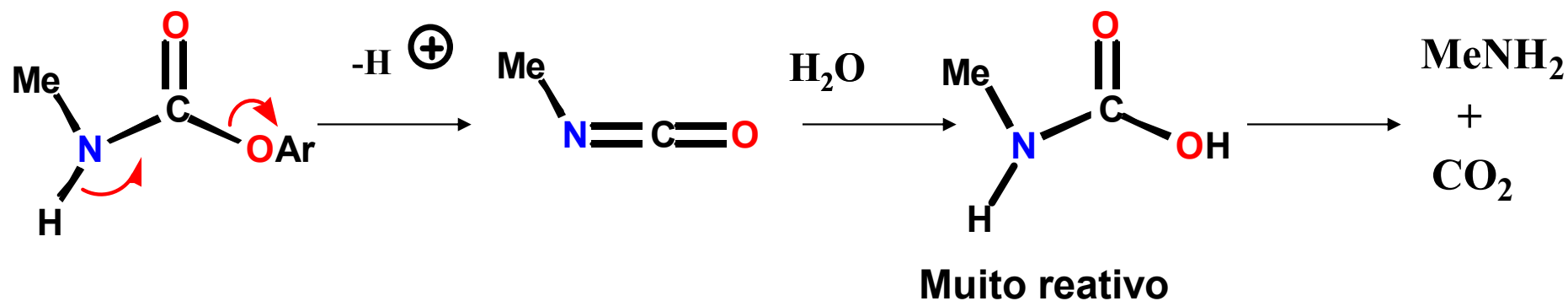
Proposta 1: **envolve substituição nucleofílica pela H_2O**

A velocidade da reação depende do caráter eletrofílico do grupo carbonílico

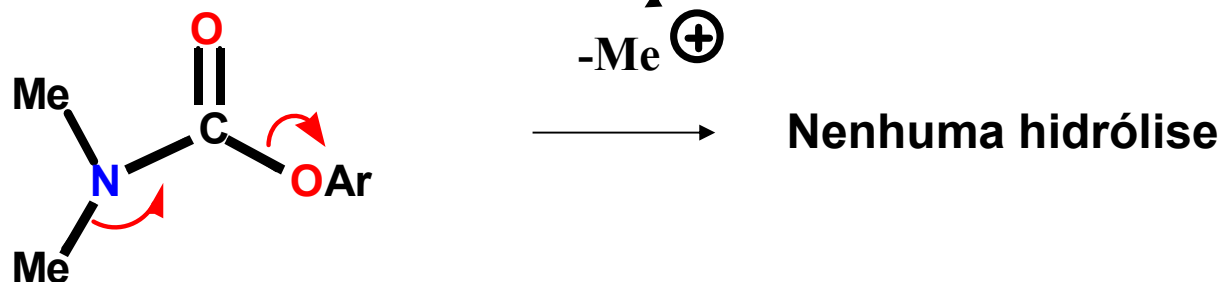
↓ Eletrofilicidade da carbonila - ↓ a hidrólise (*Me adicional* ↑ efeito indutivo)

Mecanismo de hidrólise

Proposta 2



Compare:

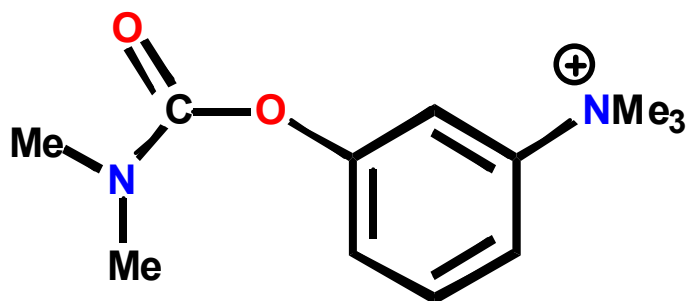


Proposta 2: fragmentação onde o grupo fenólico é perdido antes do ataque do nucleófilo

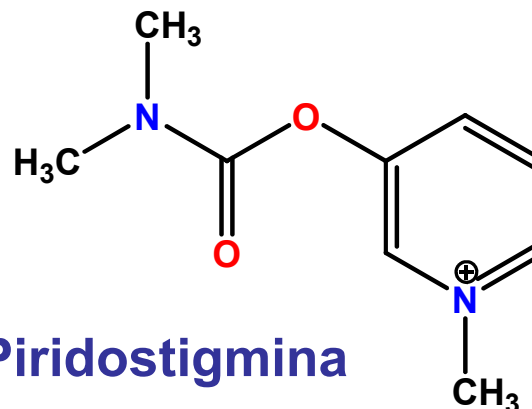
O mecanismo requer a perda de próton do nitrogênio

Substituição do H por CH_3 - ↓ a hidrólise

Proposta 1 ou 2: a presença da CH_3 adicional desfavorece a hidrólise



Neostigmina

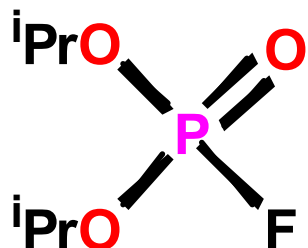


Piridostigmina

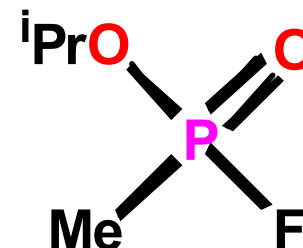
- ✓ ambos em uso
- ✓ administrados i.v. para reverter as ações de bloqueadores neuromusculares
- ✓ usados v.o. no tratamento de **miastenia gravis**
- ✓ *piridostigmina: usada pelas tropas aliadas no Iraque durante a Operação de Proteção no Deserto para auxiliar na proteção de uma eventual exposição aos gases nervosos organofosforados*

Organofosforados

a) “Gases nervosos”



Diflos (DYFLOS)
(Diisopropil fluorofosfonato)

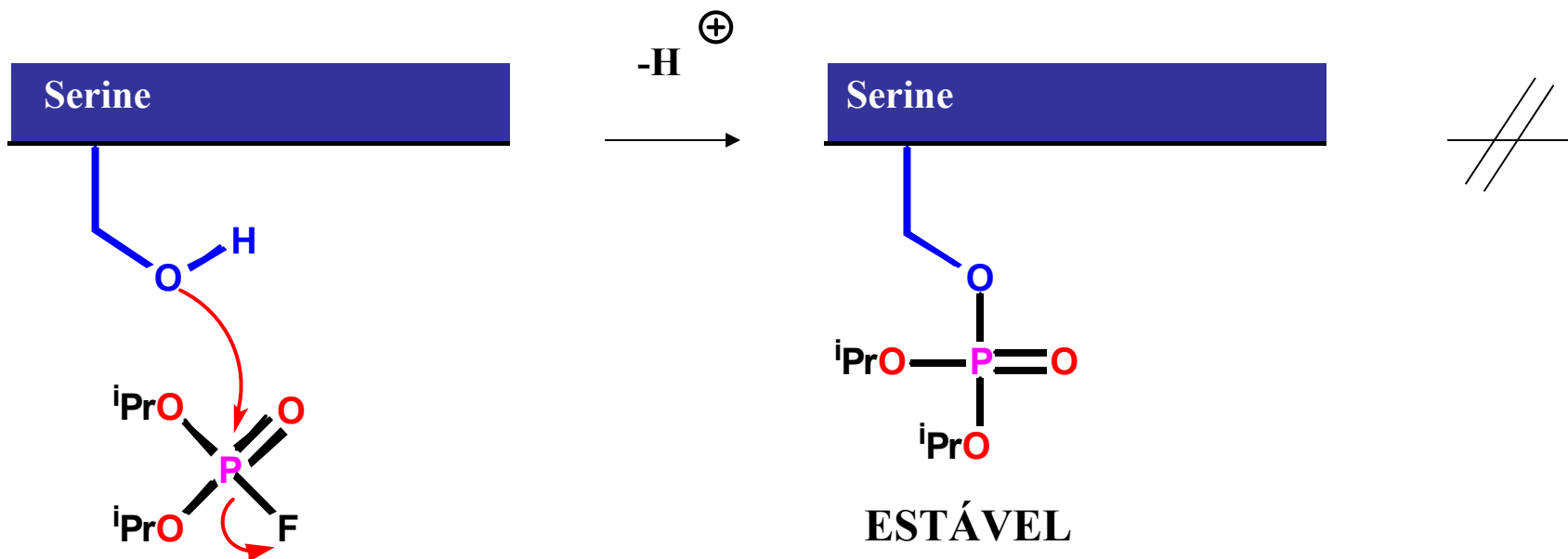


Sarin

- **Agentes desenvolvidos na segunda guerra mundial**
 - **Inibem irreversivelmente a enzima acetilcolinesterase**
 - **Permanente ativação do receptor colinérgico pela Ach**
 - **Levam a morte**
-
- **Compostos desenvolvidos antes do conhecimento do mecanismo de ação molecular**

Organofosforados

b) Mecanismo de ação

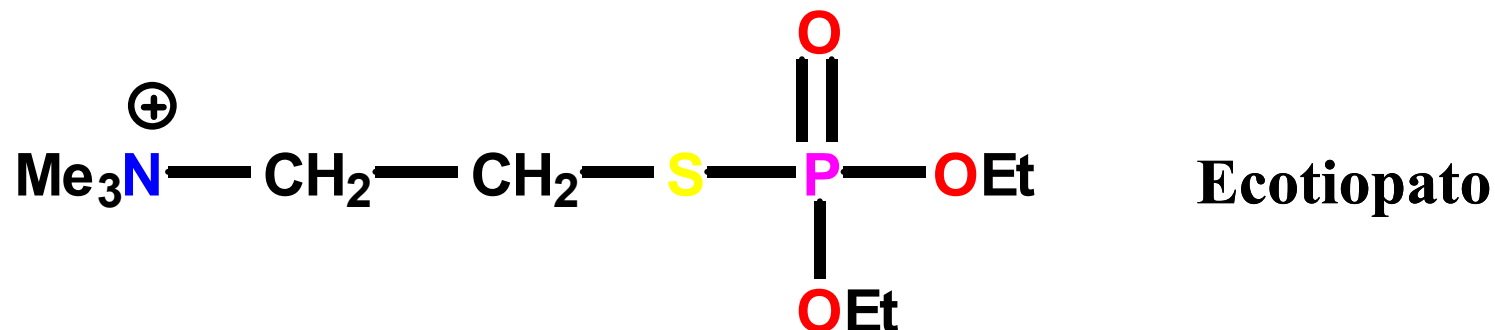


- Fosforilação irreversível da AchE
- Ligação **P-O** bastante estável – **aduto fosforilado** é resistente à **hidrólise**
- Estímulo colinérgico constante (**contração da musculatura esquelética**) $\rightarrow$ **morte**

Organofosforados



Organofosforados de uso terapêutico

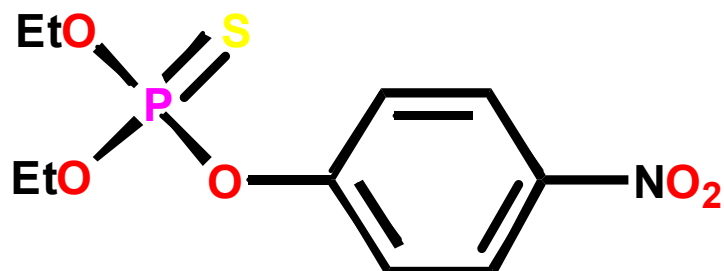


- Usado para tratar glaucoma – hidrolisado lentamente do sítio ativo após alguns dias
- Aplicação tópica
- O N quaternário é introduzido para aumentar interação
- Os resultados obtidos são: i) melhor seletividade
ii) doses menores e mais seguras podem ser utilizadas

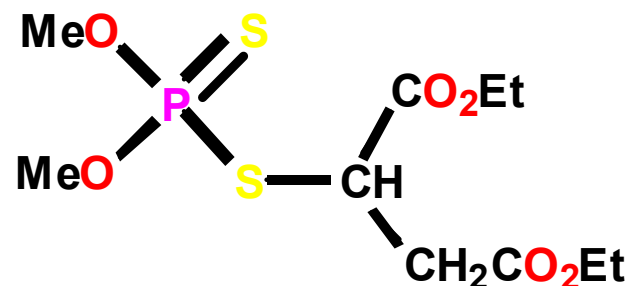
Organofosforados



Organofosforados como inseticidas



Paration



Malation

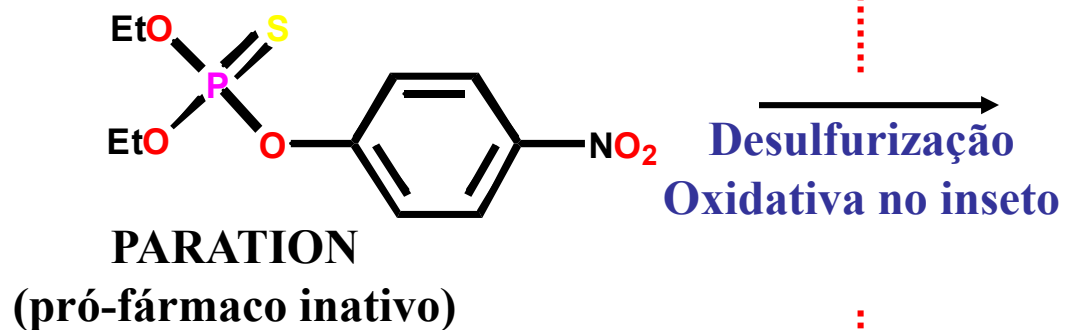
- Relativamente não tóxicos para mamíferos
- Agentes agem como **pró-fármacos** nos insetos
- Ocorre metabolização pelo próprio inseto para produzir metabólito tóxico
- Ligação **P=S** impede o antagonismo da AChE
- Compostos equivalentes contendo ligação **P=O** são letais

Organofosforados

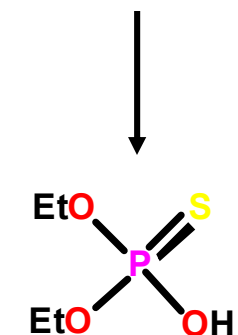


Organofosforados como inseticidas

Mamíferos

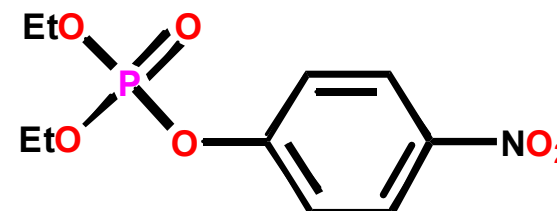


**Metabolismo
no mamífero:**
não ocorre
conversão
P=S em P=O



INATIVO
e excretado

Insetos



Fármaco ativo

Fosforilação da AchE

Morte do inseto

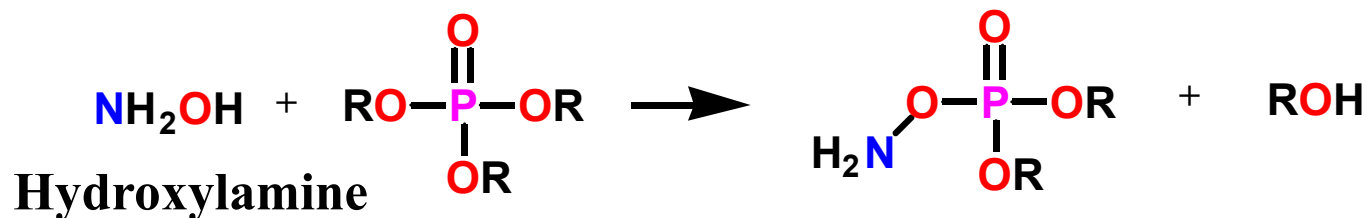
Organofosforados



Planejamento de Antídotos de organofosforados

Estratégia

- Um **forte nucleófilo** é necessário para quebrar a ligação P-O
- Encontrar nucleófilos adequados para clivar a ligação éster fosfato
- Água é um fraco nucleófilo
- **Hidroxilamina** é um potente nucleófilo

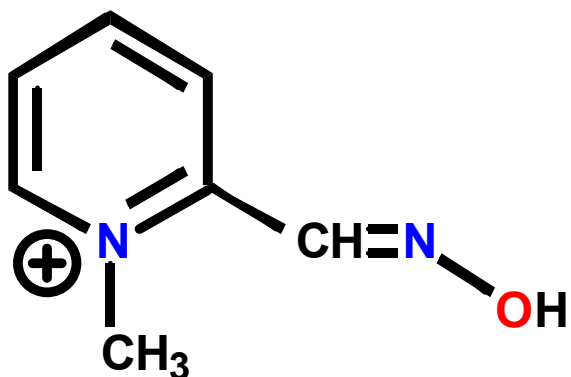


- Hidroxilamina é muito tóxica para ser usada
- Aumento de seletividade devido ao aumento de interações com o sítio ativo

Organofosforados



Planejamento de antídotos de organofosforados



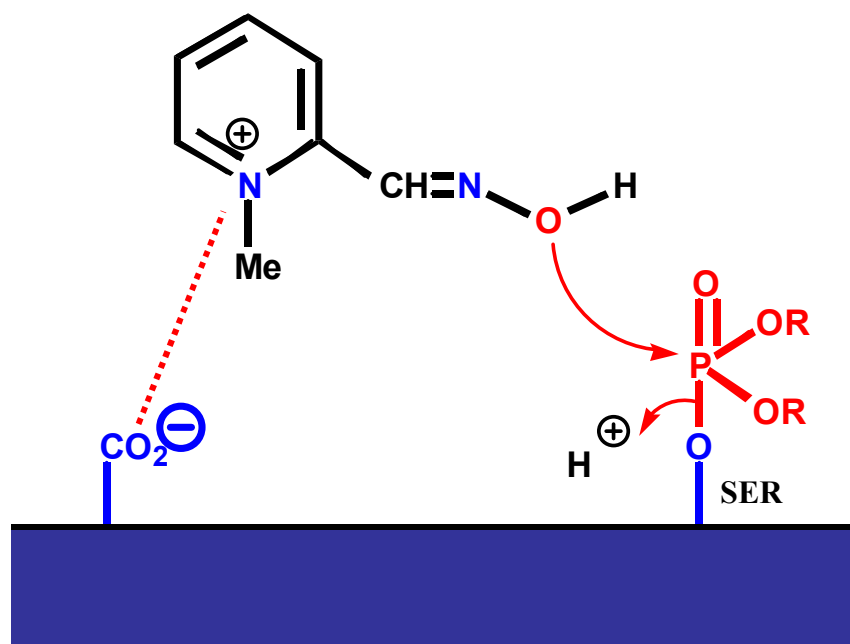
Pralidoxima

- O N quaternário é adicionado para interagir na região aniônica
- A cadeia lateral é planejada para introduzir o grupo de hidroxilamina na posição correta em relação à serina fosforilada
- Pralidoxima é 1 milhão de vezes mais efetiva que hidroxilamina
- Não pode agir no SNC devido a presença de carga - não irá atravessar a BHE

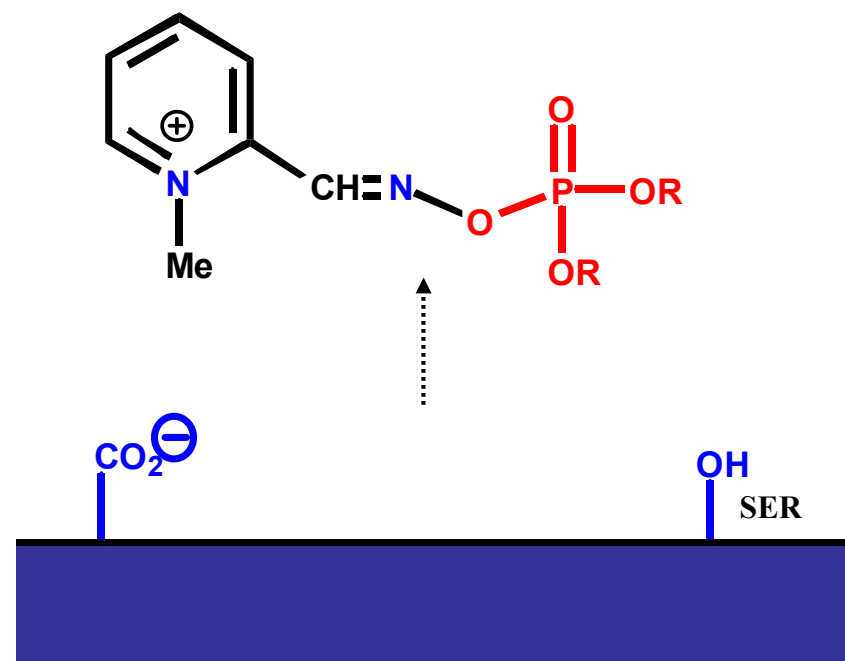
Organofosforados



Planejamento de antídotos de organofosforados



Sítio ativo (Bloqueado)



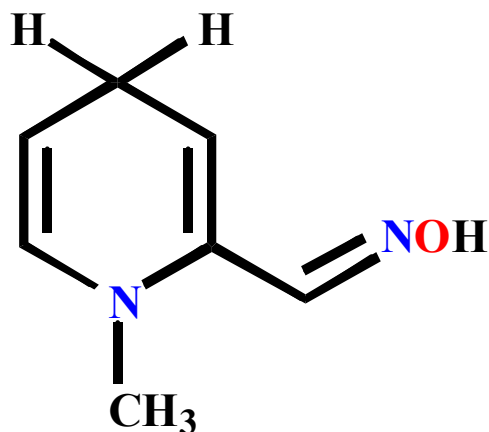
Sítio ativo (Livre)

Regeneração do sítio ativo da AchE

Organofosforados



Planejamento de antídotos de organofosforados



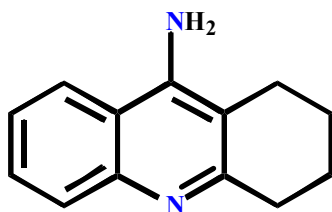
ProPAM

- Pró-fármaco da Pralidoxima
- Passa pela BHE como base livre
- Oxidado no SNC



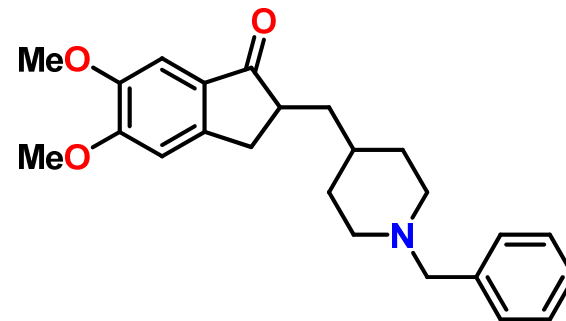
Anticolinesterásicos como 'Smart Drugs'

Doença de Alzheimer

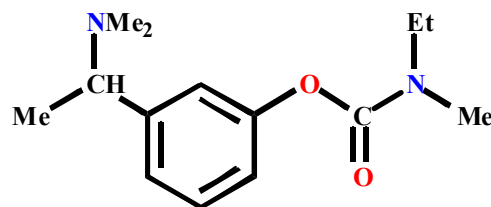


Tacrina (Cognex)-1993

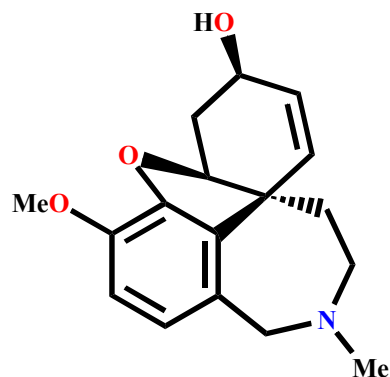
Efeitos tóxicos



Donepezil (Aricept) -1997

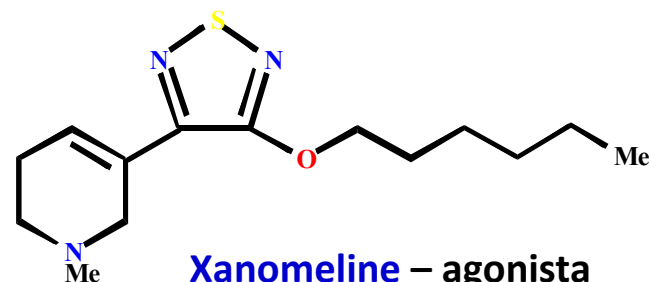


Rivastigmina (Exelon)-2000
(análogo de fisostigmina)



Galantamina-2001

(Nivalin, Razadyne,
Reminyl, Lycopremine)



Xanomeline – agonista
muscarínico que tem sido
estudado para Alzheimer

Devem cruzar BHE