

Planejamento e síntese de derivados diidrobzofurânicos como potenciais ligantes do receptor H_4

Michelle Fidelis Corrêa (PG), Rie Sato (IC), Daniela Gonçalves Rando (PQ), João Paulo dos Santos Fernandes (PQ)*

Laboratório de Insumos Naturais e Sintéticos (LINS), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Rua São Nicolau 210, 09913-030 Centro, Diadema-SP, Brasil. *joao.fernandes@unifesp.br

Palavras-chave: derivados diidrobzofurânicos, ligantes H_4R , modelagem molecular, síntese de compostos bioativos.

Introdução

Os receptores histamínicos H_4 (H_4R s) tem demonstrado interessante aplicação em processos imuno-inflamatórios, uma vez que são expressos primordialmente em células imunológicas e tecidos formadores de sangue. São considerados potenciais alvos para o desenvolvimento de NCE's¹, bem como para elucidação de suas propriedades moleculares. Assim, propõe-se neste trabalho a síntese de derivados diidrobzofurânicos e estudos teóricos, para avaliar as propriedades estéricas e eletrônicas dos compostos planejados, considerados potentes ligantes H_4R .

Resultados e Discussão

Os compostos planejados, baseados em semelhanças estruturais e características farmacofóricas descritas em literatura são apresentados na Figura 1. Possuem o núcleo diidrobzofurano (núcleo aromático) ligado a piperazina substituída (nitrogênio básico) necessários para interação com o H_4R^2 e como substituintes ligados ao N^4 piperazínico os grupos metil (CMP) e fenil (CFP).

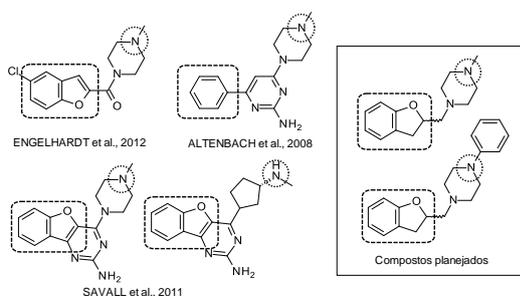
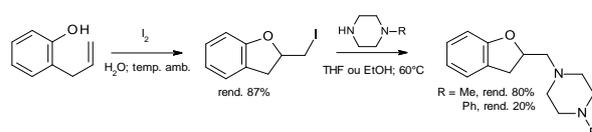


Figura 1. Compostos publicados e planejados.

Os compostos foram sintetizados a partir da iodociclicação do produto 2-alilado, através do método previamente descrito pelo nosso grupo,³ gerando o 2-(iodometil)-2,3-diidrobzofurano (rend. 87%), seguida da substituição do halogênio, chegando aos compostos finais: CMP (rend. 80%) e CFP (rend. 20%) (Esquema 1). Os resultados demonstraram a influência de algumas variáveis como tipo de solvente (EtOH ou THF), estequiometria dos reagentes (1:1 ou 1:4) e método de agitação (mecânico (12 h) ou ultrassom (2 h)). A modelagem molecular foi feita através de uma análise comparativa entre os compostos planejados e os reportados em literatura (JNJ-7777120 e JNJ-39758979) com alta afinidade H_4R , utilizando o programa HyperChem 7.51 para otimizar a geometria dos compostos (semi-empírico AM1) e 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

posterior simulação da dinâmica molecular (MD) (100.000 passos de 1 fs.) no programa Molsim 3.2, onde foram selecionados os confôrmeros de menor energia. Estes foram utilizados para a construção dos mapas de potencial eletrostático em superfície de Connolly (MEPs) e obtenção de orbitais de fronteira E_{HOMO} e E_{LUMO} (HF/6-31G*).



Esquema 1: Rota sintética dos compostos propostos.

Os resultados obtidos sugeriram que o oxigênio carbonílico (JNJ-7777120), o nitrogênio N^3 pirimidínico (JNJ-39758979) e o oxigênio diidrofurânico (CMP) podem exercer mesmo papel de interação devido à densidade eletrônica similar (Figura 2). Entretanto, substituintes volumosos em N^4 podem ser prejudiciais, devido ao impedimento estérico em $H_4R^{4,5}$. O N^1 dos compostos apresentam densidade HOMO semelhantes, sugerindo que podem desempenhar o mesmo papel na interação.

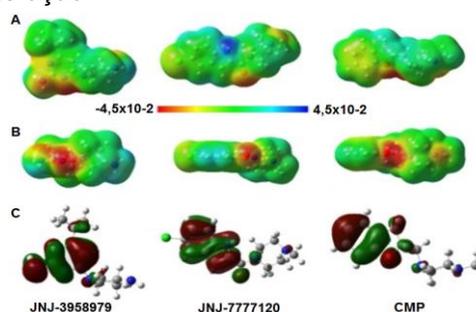


Figura 2. MEPs (A e B) e distribuição E_{HOMO} (C) de JNJ-39758979, JNJ-7777120 e CMP.

Conclusões

Os métodos sintéticos empregados foram na maioria eficientes, e o estudo teórico sugeriu que os compostos planejados são potenciais ligantes H_4R . Ensaio de *binding* no receptor foram iniciados e espera-se que estes resultados corroborem com os futuros dados experimentais na interação com H_4R .

Agradecimentos

À FAPESP e a CAPES pelo suporte financeiro.

¹ Gao, L. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 132.

² Schultes, S. et al. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 193.

³ Pancote, C.G. et al. *Synthesis* **2009**, *23*, 3963.

⁴ Engelhardt, H. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 660.

⁵ Terzioglu, N. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5251.