

Planejamento e Síntese de Novos Derivados α_{1D} -Metóxfenilpiperazínicos, Candidatos a Antagonistas α_{1D} -Adrenérgicos

Renata Oliveira Silva[†] (IC) e Luiz Antonio Soares Romeiro (PQ). E-mail: renata_quimica@yahoo.com.br

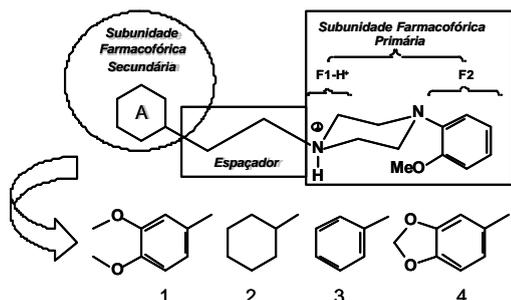
Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília, QS 07 lote 1, EPCT, Águas Claras, Taguatinga, DF, CEP: 71.966-700

Palavras Chave: *N*-Fenilpiperazinas, antagonistas alfa-adrenérgicos, síntese orgânica

Introdução

Estudos realizados por Maloy e colaboradores¹ demonstraram que somente adrenoceptores α_{1D} e α_{1A} ($\alpha_{1D} > \alpha_{1A}$) são expressos no tecido detrusor humano e sugeriram que o antagonismo do subtipo α_{1D} estaria relacionado ao alívio dos sintomas irritantes da obstrução do escoamento da bexiga. Estudos anteriores realizados em nosso grupo apontaram características estruturais relevantes à complementaridade fármaco-receptor relacionadas à existência de sítios complementares específicos para interações eletrônicas e hidrofóbicas aromáticas.²

Em continuidade de estudos anteriores, descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese de novos derivados *N*-(*o*-alcóxfenil)piperazínicos, planejados como antagonistas de receptores adrenérgicos, visando a compreensão de características estruturais que modulam o reconhecimento molecular pelo adrenoceptor α_{1D} . Os padrões estruturais propostos visam estudar a influência das interações eletrônicas no perfil adrenérgico desejado.



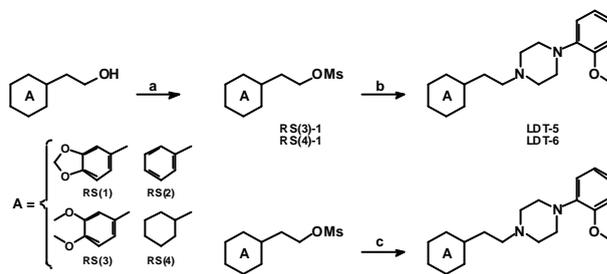
Resultados e Discussão

A metodologia empregada na síntese dos derivados propostos compreendeu etapas de mesilação utilizando cloreto de mesila, trietilamina em diclorometano, previamente tratado com hidreto de cálcio e substituição nucleofílica bimolecular do mesilato por 1-(2-metóxfenil)piperazina (2-MFP) em acetonitrila sob refluxo de 24 horas. O álcool 3,4-dimetóxfenilético foi convertido ao mesilato [RS(3)-1, 99%] e submetido à substituição com (2-MFPZ) fornecendo o derivado 1 (LDT-5) em rendimento de

90%. Por sua vez, o derivado 2 (LDT-6) foi obtido em 99% de rendimento, sob as mesmas condições descritas, a partir do respectivo mesilato [RS(4)-1, 96%] preparado pelo álcool correspondente.

Visando a redução do tempo reacional para a segunda etapa metodológica, submetemos diferentes mesilatos a reação com 2-MFP sob radiação microondas. A metodologia compreendeu a mistura do respectivo mesilato (0,5 mmol), 2-MFP (2 eq), trietilamina (2 gotas) e acetonitrila (3 gotas). O sistema reacional foi exposto à radiação microondas em um forno doméstico, durante 2 minutos (4 x 15") a 50% de potência, fornecendo os derivados-alvo em rendimentos de 90-98%

Os produtos finais e intermediários foram caracterizados por meio de espectroscopia no IV, RMN ¹H e ¹³C.



a. MsCl/TEA/CH₂Cl₂; b. 2-MFP/Li₂CO₃/MeCN/Rf.; c. 2-MFP/TEA/MeCN/MO, 1 min.

Esquema 1: Síntese dos Derivados RS/4-MFT (1) RS/3-MFT (2)

Conclusões

As metodologias sintéticas empregadas permitiram a obtenção dos compostos-alvo em rendimentos e pureza satisfatórios. O estudo metodológico em microondas permitiu reduzir o tempo reacional para a reação SN₂ com manutenção dos excelentes rendimentos.

A avaliação farmacológica *in vitro* para os derivados 1 e 2 compreende a perspectiva deste trabalho a fim de validar o planejamento estrutural destes compostos bioativos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB pela concessão de Bolsa PIBIC-CNPq à R.O. Silva.

¹ Maloy *et al.*, *J. Urol.*, **1998**, *160*, 937-943.

² Silva *et al.*, Resumos da 28^a. RASBQ, Poços de Caldas, 2005